Zur Frage der Korrelation zwischen der Wasserstoffionenkonzentration des Harns und Urolithiasis

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Gerhard Wacker

Saarbrücken

1972

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. C. E. Alken

Zur Frage der Korrelation zwischen der Wasserstoffionenkonzentration des Harns und Urolithiasis

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von
Gerhard Wacker
geb. am 7. August 1942 in Kaiserslautern

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Chefarzt Prof. Dr. med. A. Taupitz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mündliche Prüfung am 24. 5. 1972

Gliederung

I. Teil

	Seite
Einleitung	1
A) Kurze Darstellung der Physiologie der Harnbereitung	2
I. Bau eines Nephron	2
II. Lage der Ansäuerungsmechanismen	4
III. Bildung und Zusammensetzung des Glomerulumfiltrates	4
IV. Funktion der Harnkanälchen	5
B) Wege zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts	8
I. Oberblick	8
II. pH-Verschiebungen im Blut und deren Folgen	9
III. Grundvorgänge der renalen Säure-Basen-Regulation	12
1. Allgemeines	12
2. Der "basensparende Effekt"der Urinansäurung	13
3. Theorien der Urinansäurung	14
4. Carboanhydrasehemmung	17
5. Die renale Wasserstoffionen-Eliminierung	17
6. Die titrierbare Acidität (TA)	19
7. Ammoniak als Träger der Wasserstoffionenausscheidung	21
Zusammenfassung des I. Teiles	22

II. Teil

A) Einteilung der Harnsteine unter besonderer Berücksichtigung des pH-Wertes	24
B) Pathogenese	26
C) Kostform	29
1. Einleitung	29
2. Fehlernährung als Mitursache des Steinleidens	3o

Seite

a) Flüssigkeitszufuhr 3o

b) Säure-Basen-überschüssige Kost 3o

c) Vitaminmangel 32

d) Zufuhr von steinbildenden Substanzen und Lösungsvermittlern 33

3. Ernährungstherapie des Harnsteinleidens 36

a) Die gemischte Grundkost 36

b) Flüssigkeitszufuhr 37

c) Besondere Ernährungsformen bei den verschiedenen Harnsteinen 37

Zusammenfassung 45

D) Mineralwässer 45

1. Einleitung 45

2. Nierenbäder in Deutschland (D), Österreich (A) und der Schweiz (CH) 46

3. Bei Harnsteinleiden wirksame Brunnen, ihre Zusammensetzung und chemische Reaktionen 47

a) Natrium - Hydrogenkarbonat - Quellen 47

b) Kalzium - Magnesium - Hydrogenkarbonat - Quellen 5o

c) Gipsquellen oder Kalzium - Sulfat - Quellen 52

d) Chlor - Kalzium - Quellen 52

e) Eisenquellen 53

4. Wirkung der Mineralwässer auf den Organismus, die Nieren und die ableitenden Harnwege 54

5. Therapeutisch richtige Anwendung von Mineralwässern bei den einzelnen Steinarten 58

a) Trinkkur bei Harnsäure - bzw. Uratsteinkranken 58

b) Trinkkur bei Zystinsteinkranken 59

Seite

c) Trinkkur bei Xanthinsteinkranken 59

d) Trinkkur bei Kalziumoxalatsteinkranken 59

e) Trinkkur bei Kalziumphosphat - und Magnesium-Ammonium - Phosphatsteinkranken 6o

Zusammenfassung 61

E) Salze und Medikamente 61

1. Einleitung 61

2. Die instrumentelle Chemolitholyse von Nierensteinen 63

3. Die orale Anwendung von einfachen Salzen und Salzgemischen bzw. Medikamenten 66

a) Den Urin ansäuernde Salze und Salzgemische bzw. Medikamente 67

b) Den Urin alkalisierende Salze und Salzgemische bzw. Medikamente 71

c) Medikamente mit spezifischer Stoffwechselwirkung 78

Zusammenfassung 8o

Zusammenfassung des II. Teiles 8o

Gesamtzusammenfassung 82

Literaturverzeichnis 86

Einleitung

Das Harnsteinleiden ist ein Krankheitsbild, das mit den verschiedensten Komplikationen einhergehen kann (1). Die Rezidivgefahr ist außerordentlich groß. In kurzen Zeitabständen sich wiederholende chirurgische Eingriffe sind nicht selten. Die Nephrektomie bleibt mitunter im Endstadium dieses Leidens der einzige Ausweg. Schon seit Jahrzehnten sind sich die Urologen dieser "malignen" Entwicklungsmöglichkeit der Urolithiasis bewußt und bemühen sich deshalb zunehmend um konservative therapeutische Maßnahmen.

Für die Entstehung von Harnsteinen ist der pH-Wert des Urins von großer Bedeutung; sie werden demnach in zwei Gruppen unterteilt.

a) Harnsteine, die in saurem Urinmilieu entstehen:

- Harnsäuresteine bzw. Uratsteine
- Zystinsteine
- Xanthinsteine
- Oxalatsteine

b) Harnsteine, die in alkalischem Urinmilieu entstehen:

- Phosphatsteine
- Karbonatsteine
- Magnesium-Ammonium-Phosphatsteine

Die Möglichkeit, durch Änderung des pH-Bereiches eine Erhöhung der Löslichkeit der steinbildenden Substanzen herbeizuführen, ist für bestimmte Steinarten bekannt, z.B. für Harnsäure- und Zystinsteine.

Der vorliegenden Arbeit war die Aufgabe gestellt die Physiologie der Urinansäuerung, sowie Möglichkeiten der exogenen, therapeutischen Beeinflussung des Urin-pH zu erläutern.

I. T e i l

A) Kurze Darstellung der Physiologie der Harnbereitung

Durch die tägliche Nahrungsaufnahme wird der Organismus laufend gezwungen, brauchbare Substanzen zu verarbeiten und unbrauchbare auszuscheiden. Diese Aufrechterhaltung des "inneren Milieus" ist für den Organismus sehr wichtig. Für die Nieren lebensnotwendige Aufgaben bestehen u.a. in der Konstanthaltung der Isotonie, Isoionie und Isohydrie (26,4o,128). Die wesentlichen Leistungen der Nieren sind:

1) das Ausscheiden von Metaboliten (Aminosäuren, Nukleinsäuren, Fermente, Vitamine und andere), die vom Stoffwechsel nicht mehr verwertet werden können.

2) die Regulation des Salz-Wasser-Haushaltes durch Herauf- oder Herabsetzen der Ausscheidung von Wasser, Ionen und Nichtelektrolyte.

3) die Regulation der H-Ionenkonzentration (26,75,127,128)

Zum besseren Verständnis sei eine kurze Skizzierung der anatomisch-physiologischen Gegebenheiten vorangestellt.

I) Bau eines Nephrons

Die Bausteine des harnbereitenden Teiles der Niere sind die Malpighischen Körperchen und die an ihnen beginnenden Harnkanälchen. Ein Malpighisches Körperchen plus Harn-

kanälchen nennt man ein Nephron.

Ein nach Malpighi genanntes Körperchen besteht aus einem Glomerulum (= Glomerulus) und der Bowmanschen Kapsel. Ein Glomerulum ist ein Strauß von Kapillarschlingen, die von einem vas afferens gespeist werden und sich in ein vas efferens vereinigen (1o,77,161). Beide, sowohl das vas afferens als auch das vas efferens sind arterieller Natur (14,15). Das vas efferens speist ein zweites Kapillargebiet in der Umgebung der Tubuli. Weil zwei Kapillargebiete hintereinander geschaltet sind und das vas afferens im Vergleich zum vas efferens weit und kurz ist, ist der Blutdruck im Glomerulum höher als in anderen Kapillargebieten des Körpers.

Das Harnkanälchen verläuft in der Umgebung seines Glomerulums (Hauptstück, pars contorta). Dann zieht es auf das Nierenbecken zu (Hauptstück, pars recta) und kehrt wieder in einer sogenannten Haarnadelschleife (Überleitungsstück) zu seinem Glomerulum zurück (Mittelstück, pars recta). Hier verläuft es wieder in vielen Windungen (Mittelstück, pars contorta), um dann in eine der Sammelröhren zu münden (55,153). Die Sammelröhren gehören zum harnableitenden Weg.

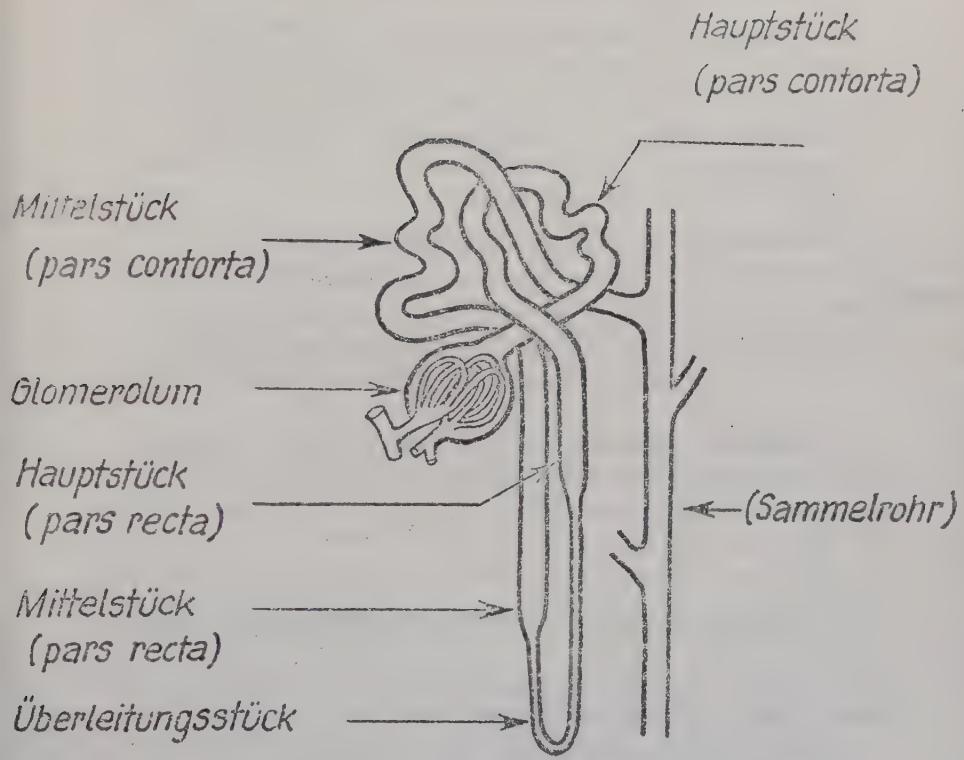

Abb. 1 Aufbau des Nephrons
(nach H. SMITH, 1937)

II) Lage der Ansäurungsmechanismen

Die Schwierigkeit der Untersuchungen an den Nierentubuli liegt in erster Linie an den anatomischen Gegebenheiten, bei den vorliegenden Größenordnungen genaue Messungen an bestimmten Tubulusabschnitten durchzuführen.

Untersuchungen an Fröschen ergaben als Ansäurungssegment einen Teil des Tubulus, der knapp 1/5 der Totallänge ausmacht. Das Segment liegt etwa in der Mitte des distalen Tubulus, etwas näher gegen das distale als gegen das proximale Ende hin (158).

Nach neueren Untersuchungen an verschiedenen Tierarten nimmt man heute an, daß die Ansäurungsvorgänge im gesamten Nephron stattfinden (101,160).

III) Bildung und Zusammensetzung des Glomerulumfiltrates

LUDWIG stellte 1844 die Theorie der Nierenfunktion auf, die später von CUSHNY, REHBERG, VAN SLYKE, SMITH u.v.a. ergänzt und ausgebaut wurde. Danach wird im Glomerulum ein eiweißfreies Filtrat des Blutplasmas abgepreßt, das (außer NH_4^+) alle Bestandteile des endgültigen Urins enthält. In den Tubuli werden daraus vor allem Wasser, aber auch viele andere Bestandteile in den Blutstrom rückresorbiert. Diese Theorie hat sich im großen und ganzen als richtig erwiesen.

Um im Glomerulum ein großes Filtratvolumen abpressen zu können, muß ein entsprechender Filtrationsdruck vorhanden

sein. Der effektive Filtrationsdruck ist im Glomerulum gegeben durch den Kapillardruck minus den kolloidosmotischen Druck des Blutes und den Druck der Bowmanschen Kapsel, der ebenfalls der Filtration entgegenwirkt. Die Permeabilität der Kapillarwand ist bezüglich der Durchlässigkeit von Eiweiß zusätzlich von Bedeutung. WEARN und RICHARDS ist es gelungen, Glomerulumfiltrat zu gewinnen. Das Glomerulumfiltrat erwies sich als ein praktisch eiweißfreies Ultrafiltrat (157,158,160).

IV) Funktion der Harnkanälchen

Im Glomerulum wird das Ultrafiltrat, der sogenannte Primärharn, abgepreßt. Die Funktionsmechanismen der Tubuluszellen in den Harnkanälchen verändern dann den Primärharn in ihrer Weise. Zwei Fähigkeiten zeichnen die Tubuluszellen aus, nämlich die der Reabsorption und die der Sekretion. Reabsorptionsprozesse entziehen dem Primärharn Stoffe und führen sie dem Blut wieder zu. Sekretionsprozesse geben Stoffe aus dem Blut in den Primärharn ab. In beiden Fällen passieren Substanzen die Tubuluszellen und zwar jeweils in umgekehrter Richtung. Die Mechanismen sind dabei identisch. Die Stoffe werden entweder aktiv transportiert oder durchwandern passiv die Zellen der Tubuli (128).

Aktive Transportmechanismen:

In den Epithelzellen der Harnkanälchen sind spezifische Transportsysteme enthalten. Ein Transportsystem nimmt einen Stoff aus der perizellulären Flüssigkeit der einen Zellseite auf, transportiert ihn durch den Zellkörper und gibt ihn in die perizelluläre Flüssigkeit der anderen

Seite ab. Je nach der Transportrichtung durch die Tubuluszelle handelt es sich um Sekretions- oder Reabsorptionsprozesse. An den Transportsystemen sind verschiedene Faktoren beteiligt, wie die Membranpermeabilität, besondere Makromoleküle, Fermente, energieliefernde Systeme und andere. Heutige Anschauungen geben den intrazellulären Fermentsystemen einen bestimmten Platz in der Zelle. Das Substrat wird von Reaktionsort zu Reaktionsort weitergegeben, bis es in unveränderter Form wieder in Freiheit gelangt. Dabei hat man verschiedene Eigenschaften der Transportsysteme zu unterscheiden gelernt:

1) Der Transport erfordert Energie.
2) Der Transport eines Stoffes erfolgt immer in einer bestimmten Richtung.
3) Der Transport kann mit und gegen ein Konzentrationsgefälle erfolgen.
4) Die Transportsysteme sind spezifisch. Das bedeutet, daß nur bestimmte Stoffe von ihnen transportiert werden können.
5) Der Transport eines Stoffes kann nicht unbegrenzt erfolgen. Er wird durch äußere Umstände beschränkt.
6) Bestimmte Transportsysteme können durch selektiv wirkende Stoffe einzeln ausgeschaltet werden.
7) Können Transportsysteme verschiedene Stoffe transportieren, dann zeigt sich an ihnen das Phänomen der konkurrierenden Hemmung. Hierunter versteht man folgendes: Die maximal transportierbare Menge eines Stoffes wird durch einen zweiten Stoff, der das gleiche System benutzt, herabgesetzt (26,112,128).

Passive Transportmechanismen:

Durch die Bezeichnung passiv soll ausgedrück werden, daß

für diese Vorgänge keine Energie gebraucht wird. Es gibt nur wenige Substanzen für die ein passives Transportsystem in Frage kommt. Können Stoffe die Tubuluszelle passiv durchwandern, müssen sie durch entsprechende Kräfte dazu gezwungen werden. Diese Kräfte sind Konzentrationsdifferenzen, osmotische Gradienten oder elektrochemische Potentiale zwischen dem Tubulusharn und dem peritubulären Kapillarblut (26,112,128).

a) Mechanismen der tubulären Reabsorption:

Nach der Art der Transportmechanismen können die Reabsorptionsprozesse in drei Gruppen eingeteilt werden (26,112,128).

1) Der Transport erfolgt aktiv, ist jedoch durch ein tubuläres Transportmaximum begrenzt. Das Transportsystem kann in der Zeiteinheit nur eine bestimmte maximale Stoffmenge bewältigen.

2) Aktiver Transport ohne konstante Werte des Transportmaximums. Die Transportmaxima hängen von extrazellulären Faktoren ab, z. B. von der glomerulär filtrierten Menge, sowie von elektrochemischen, osmotischen und anderen Gradienten.

3) Die Reabsorption erfolgt passiv. Sie ist Folge von aktiven Transportmechanismen anderer Stoffe, wobei z.B. Konzentrationsdifferenzen zwischen dem Tubulusharn und der peritubulären Flüssigkeit entstehen (96,138).

b) Mechanismen der tubulären Sekretion:

Für die Sekretionsprozesse bieten sich ebenfalls unterschiedliche Transportmechanismen an. Das Sezernieren von körperfremden Stoffen geschieht meist durch aktiven Transport mit konstantem Transportmaximum. Einige organische Basen werden durch ein weiteres Transportsystem eliminiert.

Ein dritter Sekretionsvorgang ist eng mit einem Reabsorptionsvorgang gekoppelt. Dieses System liegt z.B. bei der Ausscheidung von K^+- und H^+-Ionen vor (81,97).

B) Wege zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichts

I Oberblick

Das Ziel der Säure-Basen-Regulation ist die Konstanthaltung der extrazellulären und intrazellulären Wasserstoffionenkonzentration (5,41,95,99,11o,111,122). Sowohl im Plasma als auch im Glomerulumfiltrat stehen alle Säure-Basen-Komponenten durch Puffersysteme im Gleichgewicht mit einer bestimmten, gleichbleibenden Wasserstoffionenkonzentration (1oo,128). Das wichtigste dieser Puffersysteme ist das H_2CO_3 -$BHCO_3$ -System. Wegen der leichten Flüchtigkeit von CO_2, dem Anhydrid der Kohlensäure, wird diese Säure fast ganz über die Lungen ausgeschieden (95,99,1oo,11o,128). Zu einem gewissen Teil trägt also das Atemzentrum die Verantwortung in der Regulation der Wasserstoffionenkonzentration des Plasmas (41,11o,128). Bei einer bestimmten H^+-Ionenkonzentration stellt jedoch das neutralisierende Bikarbonat eine Komponente dar, die nur noch geringgradig durch die Atmung zu beeinflussen ist. Die Regulation der Wasserstoffionenkonzentration ist deshalb hauptsächlich ein Problem der Niere (41,11o,122,128).

II pH-Verschiebungen im Blut und deren Folgen

Die Berechnung des pH-Wertes des Plasmas erfolgt mit Hilfe der Henderson-Hasselbachschen Gleichung

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[BHCO_3]}{[HHCO_3]}$$ (5,14,41,45,95,98)

Nach dieser Gleichung beträgt bei einem physiologischen pH-Wert von 7, 41 das Verhältnis der Konzentrationen von freier Kohlensäure und Bikarbonat 1:2o (1,35 mäq $HHCO_3$ / 27 mäq $BHCO_3$) (33,42,45,92).

Störungen in der Säure-Basen-Regulation führen zu einer Verschiebung des pH-Wertes, wobei die physiologische Schwankungsbreite mit 7,38 - 7,44 im arteriellen Blut eng begrenzt ist. Ein Absinken des pH unter 7,38 führt zu einer Azidose, ein Ansteigen des pH über 7,44 zu einer Alkalose (11o,121).

Es liegt bei einer Verschiebung des pH-Wertes über 7,44 durch Herabsetzung der freien Kohlensäure eine respiratorische Alkalose oder durch Zunahme des Bikarbonatgehaltes eine metabolische Alkalose vor. Ein Absinken des pH-Wertes unter 7,38 infolge Erhöhung der freien Kohlensäure wird als respiratorische Azidose, infolge Abnahme des Bikarbonatgehaltes als metabolische Azidose bezeichnet.

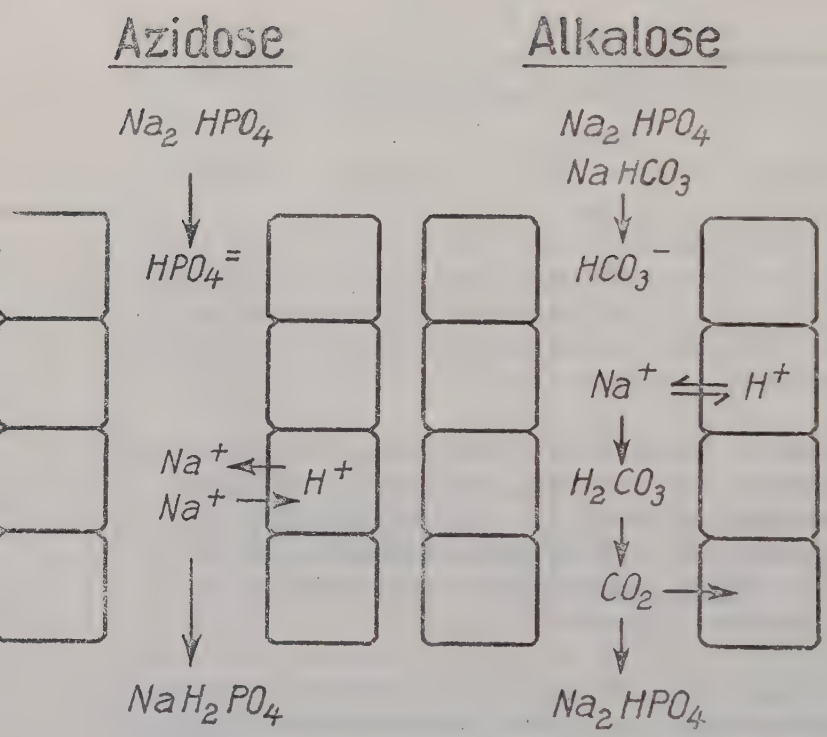

Abb. 2 Graphische Darstellung der beobachteten Wechselbeziehungen zwischen der Menge der ausgeschiedenen titrierbaren Säure und der Höhe der ausgeschiedenen Alkalireserve. Die zwei Diagramme illustrieren das Segment des renalen Tubulus, das der Urinansäuerung dient. (nach R.F. PITTS and W.D. LOTSPEICH: Amer. J. Physiol. 194, 1946)

In den meisten Fällen werden die Verhältnisse dadurch kompliziert, daß sekundäre, als Regulation zu wertende Änderungen der Lungenbelüftung und der Nierentätigkeit auftreten, die den ursprünglichen Störungen entgegengerichtet sind (45). Bei den primär respiratorischen Störungen wird die Regulation dabei von der Niere, bei den primär metabolischen von der Lunge geleitet.

Beim Vorliegen einer metabolischen Azidose handelt es sich am häufigsten

1, um eine hyperchlorämische Azidose (nach Darmoperationen oder Nierenversagen)

2, um ein Anstieg des Milchsäurespiegels im Blut (hämorrhagischer Schock oder Anoxie)

3, um eine diabetische Azidose (beim operierten Patienten) (14,45,121)

Die Kompensationsvorgänge der metabolischen Azidose sind recht einheitlicher Natur. Primär ist die Bikarbonatfraktion vermindert. Eine kompensatorische Hyperventilation führt zu einem Absinken der pCO_2 in der Alveolarluft und als Folge im arteriellen Blut. Dieser Vorgang schafft wieder ein normales Verhältnis von Bikarbonat zu freier Kohlensäure (5,92).

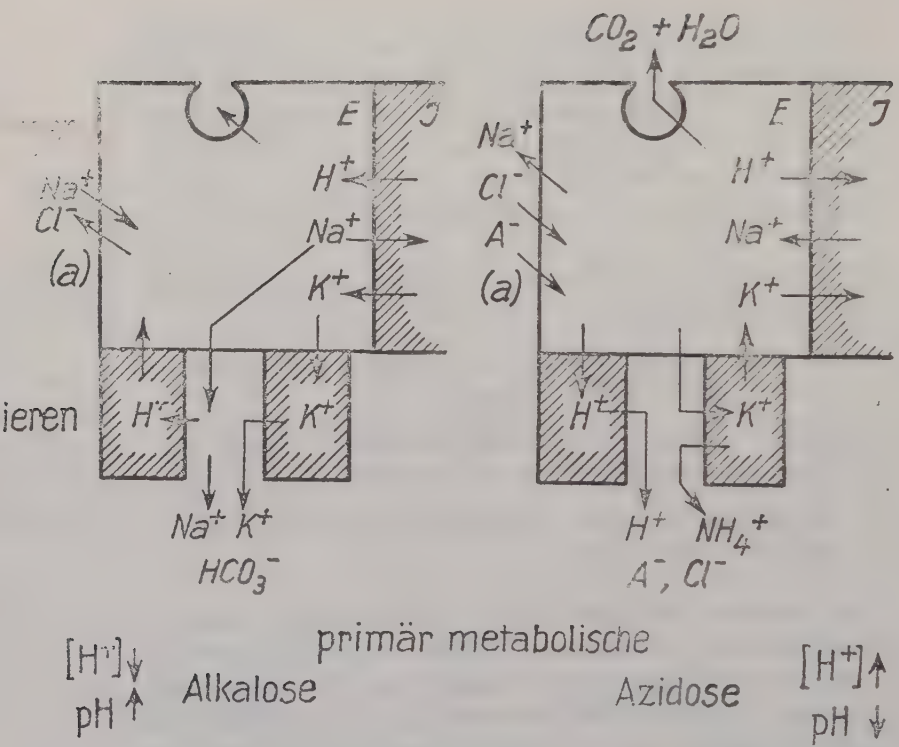

Abb. 3 *Vereinfachtes Schema des gekoppelten Kationenaustausches zur Aufrechterhaltung der Isohydrie im Körper bei Vorliegen einer primären metabolischen Alkalose und Azidose. E und J bedeuten extra- und intrazellulär, (a) bezeichnet die primäre Störung. (nach J.R. ELKINTON and T.S. DANOWSKI : The Body Fluids, 1955)*

Umgekehrt beobachtet man bei einer primär erhöhten Plasmabikarbonatkonzentration (= metabolische Alkalose) eine verminderte alveoläre Belüftung mit Anstieg des alveolären und arteriellen pCO_2, um das gestörte Gleichgewicht von Bikarbonat und freier Kohlensäure wieder zu normalisieren (5,14,45).

Die Lunge kann einerseits durch Anpassung der alveolären Belüftung Störungen des Säure-Basen-Stoffwechsels zusammen mit der Niere kompensieren, andererseits aber selbst zur Störungsursache werden.

Am häufigsten findet man als Ventilationsstörung eine respiratorische Azidose. Häufig bei narkotisierten Patienten und in der unmittelbaren postoperativen Phase, beim Emphysem und sonstigen pulmonalen Komplikationen, die mit einer verminderten alveolären Belüftung einhergehen (45).

Die alveoläre Hypoventilation führt zum Anstieg der pCO_2 in der Alveolarluft, folglich im arteriellen Blut und damit zur Zunahme von H_2CO_3. Da $HHCO_3$ erhöht ist, muß auch der $BHCO_3$- Gehalt über das normale Maß erhöht werden, um nach der Henderson-Hasselbach'schen Gleichung wieder das Verhältnis 1:20 einzustellen und damit den pH-Wert von 7,4 aufrecht zu erhalten (5,41,45). Kompensatorisch kommt es zur renalen Retention von Bikarbonat ("Basensparender Effekt").

Auch die respiratorische Alkalose als primäre Störung von seiten der Lungenbelüftung ist nicht selten: psychogene Störungen, Schmerz, Temperaturerhöhung, Stimulation des Atemzentrums durch entzündliche oder neoplastische Prozesse führen zur Steigerung des alveolären und arteriellen pCO_2.

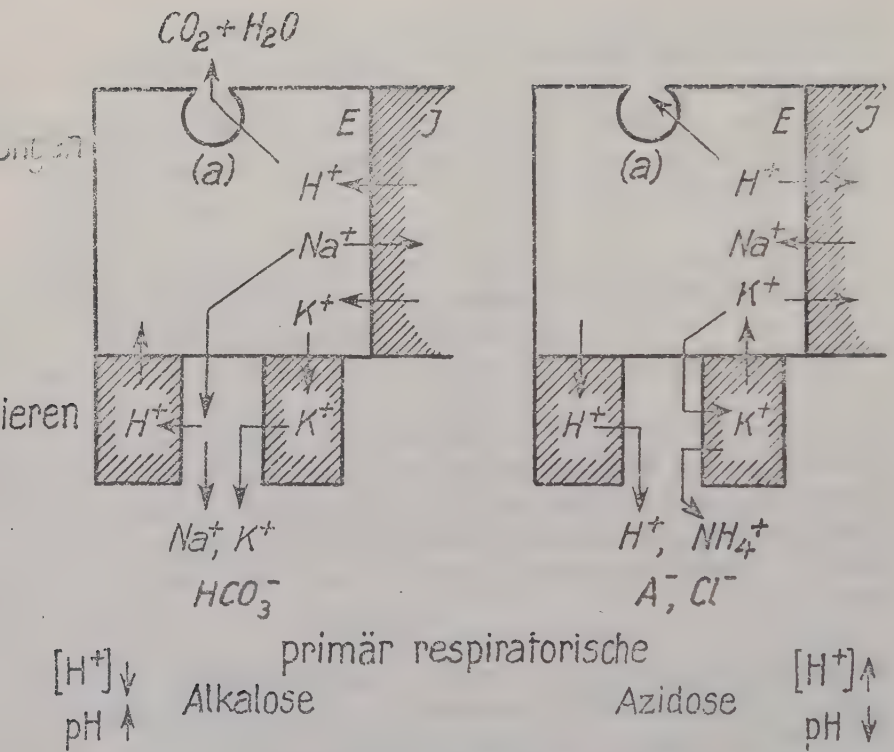

Abb. 4 *Vereinfachtes Schema des gekoppelten Kationenaustausches zur Aufrechterhaltung der Isohydrie im Körper bei Vorliegen einer primären respiratorischen Alkalose und Azidose. E und J bedeuten extra- und intrazellulär, (a) bezeichnet die primäre Störung. (nach J.R. ELKINTON and T.S. DANOWSKI: The Body Fluids, 1955)*

Kompensatorisch kommt es zur renalen Ausscheidung von Bikarbonat und Retention fixer Säuren, vorwiegend von Chlorid (41,45). Die kompensatorischen Grenzen der Atmung sind relativ eng, so daß keine vollständige Kompensation allein durch die Atmung vorkommt.

Bei der metabolischen Alkalose ist der "Basensparende Effekt" eingeschränkt oder sogar aufgehoben, so daß hier Bikarbonat zur Ausscheidung gelangt. Auch hier sind die kompensatorischen Grenzen der Atmung relativ gering (5,41,45,92).

III Grundvorgänge der renalen Säure-Basen-Regulation

1.) Allgemeines

Im Stoffwechsel der Proteine und Lipide werden organisch gebundene Elemente wie Phosphor, Schwefel und Chlor als starke Säuren frei. Diese Säuren werden sofort von Basen neutralisiert, die von den verschiedenen Körperpuffern gewonnen werden. Wenn nun diese Säuren zusammen mit den sie neutralisierenden Basen ausgeschieden würden, wären die Körperreserven an Basen sehr rasch erschöpft, denn der Gesamtbestand an verfügbarem Alkali beträgt annähernd 1 Mol. Um ein Erschöpfen dieser begrenzten Reserven zu vermeiden, scheidet die Niere die anfallende Säure auf eine andere Art aus, nämlich teilweise in frei titrierbarer Form, teilweise an Ammoniak gebunden (95,98,99,122). Der maximal erreichbare Säuregrad des Urins beträgt dabei pH 4,6 (45,85,92,95,148).

Ein normaler gesunder Mensch scheidet täglich 1o - 3o mäq freie Säure aus, dazu 3o - 5o mäq Säure, die an Ammoniak gebunden ist. In diabetischer Azidose kann die

freie Säure auf 7o - 15o mäq und die an Ammoniak gebundene auf 3oo - 5oc mäq ansteigen (41,122,128). Wenn man die menschliche Niere außerdem mit Urinpuffern unterstützt, kann sie maximal 48o mäq freie Säure pro Tag ausscheiden (128). In nephritischer Azidose fällt die Ausscheidung von freier Säure dagegen auf 2 - 2o mäq und die an Ammoniak gebundene auf 0,5 - 15 mäq/Tag ab, da die entsprechenden Urinpuffer nicht in ausreichenden Mengen vorhanden sind (128). So scheidet die Niere als regulierendes Organ der H^+ -und HCO_3^- -Konzentration des Plasmas einmal sauren und einmal alkalischen Urin aus. Die H^+ -Konzentration des Urins schwankt dabei zwischen pH=4,6 und pH=8,2 (R.F.PITTS), wobei der Durchschnittswert bei ca. pH= 6,o liegt (41,95,99,122,128,148).

2.) Der "basensparende Effekt" der Urinansäuerung

Das Glomerulumfiltrat enthält annähernd die gleiche Konzentration von $BHCO_3$ pro kg H_2O wie das Plasma, mit leichten Abweichungen auf Grund des DONNAN-Gleichgewichtes (92,128). Ein Teil dieses $BHCO_3$ wird normalerweise als solches im proximalen Tubulus reabsorbiert, der Rest gelangt in den distalen Tubulus, wo der Urin hauptsächlich angesäuert wird (33,44,147). Hier werden -mit zwei Folgeerscheinungen- H^+-Ionen dem tubulären Urin hinzugefügt.

a) Die Urinpuffer werden teilweise (in Proportionen zu pK') in freie Säuren umgewandelt.

b) Die so befreiten B^+ werden für die Reabsorption (14, 95,11o,122) durch die Tubuluszellen verfügbar gemacht:

1) $\downarrow H^+ + BHCO_3 \longrightarrow H_2CO_3 + CO_2 + B^+\uparrow$

2) $\downarrow H^+ + B_2HPO_4 \rightarrow BH_2PO_4 + B^+\uparrow$

3) $\downarrow H^+ +$ B-Laktat $\longrightarrow$ Milchsäure $+ B^+\uparrow$

4) $\downarrow H^+ +$ BA $\longrightarrow$ HA $+ B^+\uparrow$

Das CO_2, das durch den Abbau von $BHCO_3$ entsteht, wird durch passive Diffusion (28,99,128) in die Tubuluszellen reabsorbiert und steht hier dem reabsobierten B^+ zur Verfügung. Es bildet sich $BHCO_3$, das ins Plasma zurückgeht, so daß der endgültig angesäuerte Urin die gleiche CO_2 -Spannung hat wie das renale venöse Blut (CO_2 U / CO_2 P = 1,o) (88,1o9,122,125,128).

Das wichtigste Puffersystem im Glomerulumfiltrat stellt nicht das Verhältnis Bikarbonat zu Kohlensäure dar, sondern das Verhältnis von mono- zu bibasischem Phosphat.

3.) Theorien der Urinansäurung

a) Phosphat- Reabsorptions- Theorie

Im Glomerulum wird ein Filtrat gebildet, welches HPO_4^{--} und $H_2PO_4^-$ im gleichen Verhältnis enthält, wie diese Stoffe im Plasma vorkommen (4:1) (95,99). Während das $H_2PO_4^-$ vollständig ausgeschieden wird, werden bestimmte Mengen von HPO_4^{--} von den renalen Tubuli reabsorbiert und gelangen zurück ins postglomeruläre Blut. Das reabsorbierte dibasische Phosphat reagiert nun mit der freien H_2CO_3 des Plasmas und bildet $H_2PO_4^-$ und HCO_3^-, wobei das erneut entstandene $H_2PO_4^-$ wieder vollständig ausgeschieden wird (95,99,128).

b) Kohlensäure-Filtrations-Theorie

Das Glomerulumfiltrat enthält HCO_3^- und H_2CO_3 im Verhältnis 2o:1. Nach der Kohlensäure -Filtrations-Theorie sind die Zellen der renalen Tubuli vollständig undurchlässig für H_2CO_3 und CO_2, während sie HCO_3^- aktiv reabsorbieren können. Das nicht reabsorbierte H_2CO_3 und die Menge HCO_3^- die im Urin zurückbleibt, bestimmen somit den Säuregrad des Urins (79,95,99).

c) Ionen - Austausch - Theorie

Die Grundlage dieser Theorie ist die Annahme, daß die Tubuluszellen Na^+ reabsorbieren und sie mit Hilfe eines Ionen-Austausch-Mechanismus gegen H^+ austauschen. Der Mechanismus ist dabei unabhängig von den assoziierten Anionen im Urin. Während der Passage des Glomerulumfiltrats tubuluswärts werden H^+ von den Tubuluszellen im Austausch gegen Na^+ ins Lumen abgegeben, wo sie das dibasische Phosphat in die monobasische Form umwandeln. Als Quelle der H^+ dient die Kohlensäure die in den Tubuluszellen produziert, oder aus dem CO_2 des postglomerulären Blutes gewonnen wird (95,99,128).

Die beiden ersten Mechanismen werden durch Säuremengen begrenzt, die schon im ursprünglichen Glomerulumfiltrat vorliegen, während dem dritten Mechanismus zusätzlich die tubuläre Ansäuerung desFiltrates zur Verfügung steht (99,128).

Für den durchschnittlichen Säuregrad des Urins geben alle 3 Theorien eine ausreichende Erklärung, nicht jedoch bei extremen experimentellen Bedingungen. Füttert man z. B. Hunde mit stark HCL-haltiger Nahrung und unterstützt die

Tiere dabei kontinuierlich mit Pufferstoffen in Form von intravenösen Infusionen, so stimuliert man den Ansäuerungsmechanismus der Tiere. Das Ergebnis der Versuche zeigte, daß die titrierbare Säure im Urin unter solchen experimentellen Bedingungen sehr hoch war, daß sie nur mit einem Mechanismus erklärt werden kann, der einen tubulären Säuretransport einschließt, also dem dritten der oben genannten Mechanismen entspricht. Biologisch ist der vernünftigste Mechanismus dieser Art ein Austausch von H^+ gegen Na^+ über das renale tubuläre Epithel (11,99,128). Um dem Glomerulumfiltrat eine genügende Menge an H^+ -Ionen zuführen zu können, muß eine ausreichend große Quelle von H^+ -Ionen vorhanden sein. Die einzige intrazelluläre Quelle, die eine solche Menge H^+ -Ionen in sich birgt, ist die Kohlensäure (95, 98,99,122,128).

Diese Kohlensäure entsteht aus dem CO_2 des peritubulären Blutes sowie aus intrazellulären Stoffwechselprozessen der Tubuluszellen (99). Um nun möglichst rasch und in größeren Mengen CO_2 zu H_2CO_3 hydrieren zu können, enthält die Niere das hierzu spezifische Enzym, die Carboanhydrase, in hoher Konzentration (34). Die Carboanhydrase, die im gesamten Organismus in verschieden hoher Konzentration gefunden wird, ist nachweislich ein wesentlicher Faktor in der Bereitstellung von genügend H^+ -Ionen in den Tubuluszellen der Niere. Die Wirkungsweise der Carboanhydrase:

$$H_2O + CO_2 \xleftrightarrow{\text{Carboanhydrase}} H_2CO_3 \xleftrightarrow{\text{dissoziiert}} H^+ + HCO_3^-$$

Wie schon oben angeführt, werden die so anfallenden H^+ -Ionen dann gegen Na^+ -Ionen ausgetauscht (54,99).

4) Carboanhydrasehemmung

Heute weiß man, daß bestimmte Substanzen, die Sulfanilamide, den Wirkungsmechanismus der Carboanhydrase beeinflussen können. Versuche mit einem bestimmten Sulfanilamid, dem Azetazolamid (= Diamox) wurden angestellt, um die Art der Beeinflussung genauer zu beobachten. Nach Gabe von Azetazolamid kommt es zu einem beträchtlichen Anstieg der Bikarbonatkonzentration im Urin. Ursache ist die Reduktion der Bikarbonatreabsorption in den renalen Tubuli wobei jedoch das gesamte Harnvolumen nicht verändert wird.

Noch ist es unklar, ob die Bikarbonatreabsorption von Azetazolamid vollständig verhindert oder nur teilweise gehemmt wird. Bikarbonatkonzentrationen im Urin, die 2,8 mal höher waren als im Plasma, zeigen jedoch, daß die Bikarbonatreabsorption drastisch herabgesetzt wird (29).

5.) Die renale Wasserstoffionen - Eliminierung

Es ist bis heute noch nicht geklärt, wie im einzelnen die H^+ -Ionen in das Tubuluslumen gelangen. So hat man z. B. an Rattennieren festgestellt, daß die H^+ -Ionen in das Tubuluslumen durch aktive Transportprozesse -gegen einen elektrochemischen Gradienten- sezerniert werden (1o7). Inwieweit dies für die menschliche Niere zutrifft, ist unbekannt. Man kann heute nur sagen, daß mit Hilfe von noch ungeklärten Transportmechanismen H^+ -Ionen in das Tubuluslumen abgegeben und dafür Na^+ -Ionen reabsorbiert werden (11,92). Auf diese Weise entsteht z. B. aus dem glomerulär filtrierten Natriumbikarbonat im Tubuluslumen freie Kohlensäure, die ausgeschieden wird. Das reabsorbierte Natriumion wird intra-

zellulär zur Bildung von Natriumbikarbonat verwendet (11,95,99,128).

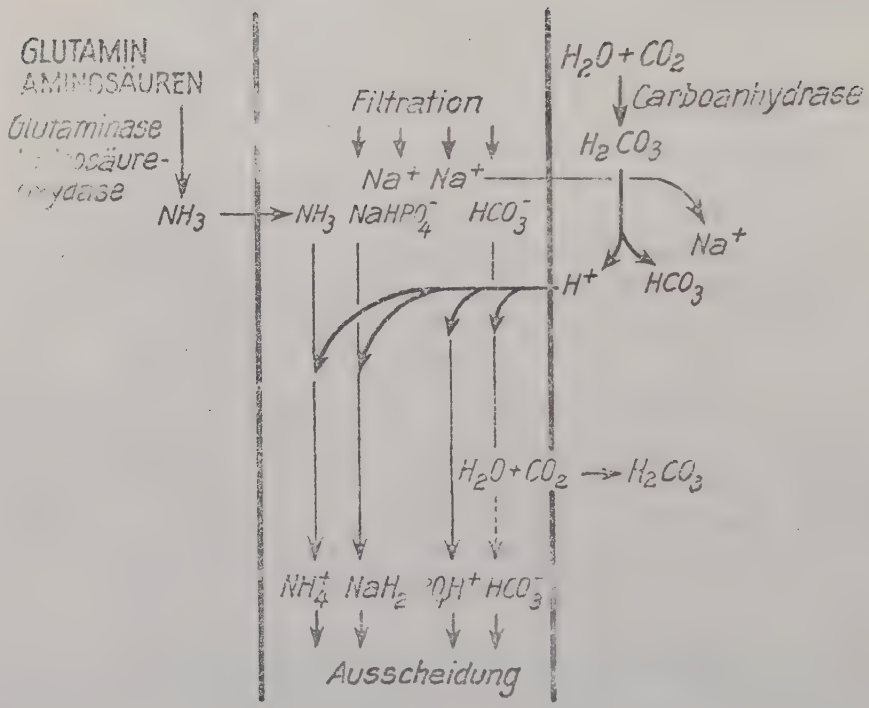

Abb. 5 Schema der renalen Wasserstoffionen - Eliminierung. Mitte: Reaktionen im Tubuluslumen. Seiten: intrazelluläre tubuläre Reaktionen (nach K. PABST, W. GEROK u. P. BAUM, Dtsch. med. Wschr. 91, 600, 1966)

Dieser zelluläre Mechanismus wird in Abbildung 5 dargestellt. Die Figur stellt eine einzige tubuläre Zelle dar, die mit der Urinansäuerung in Verbindung gebracht wird. Die dissoziierten H^+ -Ionen in der Zelle werden durch die dem Lumen zugekehrte Seite gegen Na^+ -Ionen ausgetauscht, die sich im tubulären Urin befinden (99).

Während dieses Ionenaustausches baut die Tubuluszelle einen Wasserstoffionengradienten zwischen Blut und Harn auf, der über beide Membranen geht (99). So ist in einem Urin von pH = 4,6 die H^+ -Konzentration im Urin annähernd 800mal größer als im Blut. Der Wasserstoffionengradient beträgt also beim sauersten Urin maximal 1:800 (101). Der tatsächliche Gradient an der Lumenmembran ist nicht bekannt, da der pH-Wert im Zellinnern noch nicht gemessen werden konnte.

6) Die titrierbare Acidität (TA)

Die gesamte Menge der im Austausch gegen Na^+ -Ionen eliminierten Wasserstoffionen wird durch Rücktitration des Urins mit einer Base, z. B. n/10 NaOH, auf den physiologischen Blut-pH-Wert von 7,41 erfasst und als titrierbare Säure oder titrierbare Acidität (TA) bezeichnet (45,92,94,95,99,110,116,128). Im Unterschied zum pH-Wert einer Urinprobe, der die aktuelle, im Augenblick vorliegende Dissoziation der H^+ -Ionen wiedergibt, umfasst die TA alle bis zum pH = 7,41 abdissoziierten H^+ -Ionen. Man kann demnach das pH als einen Intensitätsfaktor, die titrierbare Acidität als einen Kapazitätsfaktor der Säureausscheidung ansehen (45). Grundsätzlich eignet sich jede Säure, die in diesem pH-Bereich undissoziiert ist, als Akzeptor für die H^+ -Ionen.

Die Dissoziationskonstante des Phosphats liegt jedoch am günstigsten, womit es zum wesentlichen Träger der Ausscheidung von titrierbarer Säure wird. Hierfür spricht auch die Identität der Pufferkurve des Urins mit derjenigen des Phosphats. Untersuchungen am Menschen ergaben eine praktisch lineare Beziehung zwischen TA und Phosphatausscheidung (45,92).

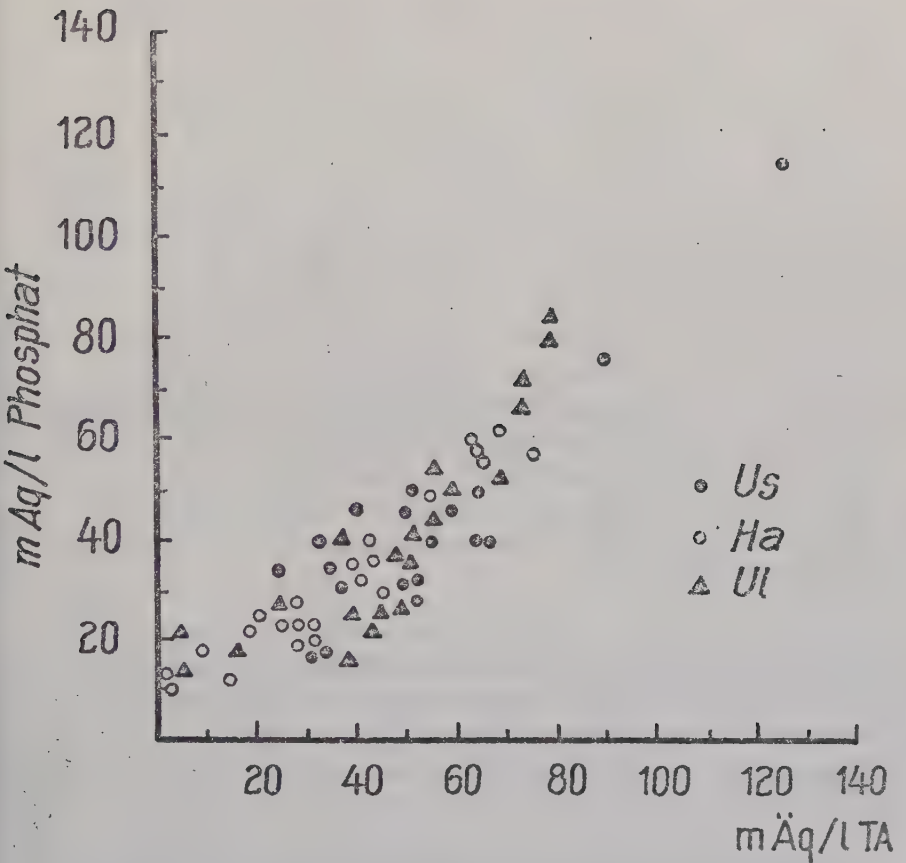

Abb. 6 *Beziehungen zwischen titrierbarer Acidität (TA) und Phosphatausscheidung im Urin (Untersuchungen an gesunden Menschen) (nach K. PABST, W. GEROK u. P. BAUM, Dtsch. med. Wschr. 91, 600, 1966)*

7) Ammoniak als Träger der Wasserstoffionenausscheidung

NASH und BENEDICT haben als erste gezeigt, daß die Zellen der renalen Tubuli Ammoniak bilden und diesen Stoff in den tubulären Urin abgeben können (85). Die Bildung von Ammoniak geschieht mit Hilfe von Glutaminasen und Glutamatdehydrogenase (74,85,92,152,159). Ammoniak (NH_4^+) ist neben $H_2PO_4^-$ der wesentliche Träger der H^+ -Ionen-Ausscheidung (45,48,99,11o). Um als Träger der H^+ -Ionen-Ausscheidung eine Rolle spielen zu können, muß in der Niere genügend Ammoniak zur Verfügung stehen. Es hat sich herausgestellt, daß die Abspaltung der Amino- und Amidgruppen allein von Glutamin für die normale Ammoniakproduktion der Niere vollständig ausreicht (92). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß auch die Desaminierung von anderen Aminosäuren möglich, (126) quantitativ jedoch nicht erforderlicht ist (87,91,1o2).

Bei normalem Blut-pH liegt vom Gesamtammoniak ($=NH_4^+ + NH_3$) etwa 97,5% als Ammonium (NH_4^+) und nur etwa 2,5% als Ammoniak (NH_3) vor. Das physikalisch gelöste Ammoniak ist von großer Bedeutung, weil es im Gegensatz zu NH_4^+ die Zellmembran frei durchdringen kann (9). Man nimmt heute allgemein an, daß die NH_4^+ -Ausscheidung überwiegend auf einer passiven Diffusion des nichtionisierten NH_3 beruht, das erst sekundär im Tubuluslumen mit Wasserstoffionen Ammoniumionen (NH_4^+) bildet (92). In der Praxis zeigt sich, daß die NH_4^+ -Ausscheidung logarithmisch mit der Abnahme des Urin-pH ansteigt (45, 92,114,115).

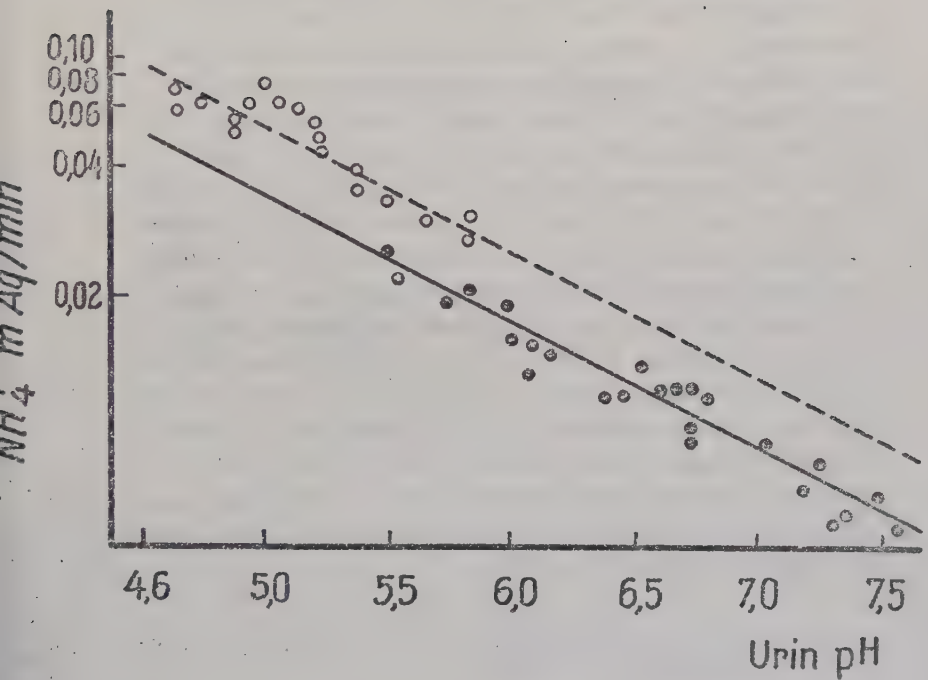

Abb. 7 *Beziehungen zwischen pH-Wert und Ammoniumausscheidung im Urin unter normalen Bedingungen (ausgezogene Linie) und bei chron. Acidose (gestrichelte Linie) Untersuchungen an Hunden. (nach K. PABST, W. GEROK u. P. BAUM, Dtsch. med. Wschr. 91, 600, 1966)*

Theoretisch kann NH_3 sowohl ins Blut, als auch in den Urin diffundieren. Der Faktor, der die Diffusionsrichtung festlegt, ist der Konzentrationsgradient, der wiederum vom pH-Wert des Blutes und des Urins stark beeinflusst wird (137).

Das Ammoniumion ist neben $H_2PO_4^-$ der zweite wesentliche Träger der H^+ -Ionen-Ausscheidung. Die Summe von titrierbarer Acidität und NH_4^+ entspricht quantitativ der Säureausscheidung des Organismus (30 - 80 mäq in 24 Stunden) (45), wobei der Quotient NH_4^+ : TA normalerweise zwischen 1,o und 2,5 liegt (68). Bei Säurebelastung ändert sich der Quotient stark zu Gunsten der Ammoniakbildung, da diese zwar verzögert, aber wesentlich stärker ansteigt als die titrierbare Acidität (45,92). Beide, sowohl die titrierbare Säure als auch die Ammoniumausscheidung, sind von der Aktivität der verschiedenen, oben beschriebenen Mechanismen abhängig. Eine Aktivitätsminderung oder gar ein völliges Fehlen führt zur Ausscheidung von Bikarbonat mit einem Anstieg des Harn-pH (1oo,123).

Zusammenfassung des I. Teiles

Zur Aufrechterhaltung des Säure - Basen- Gleichgewichts bedient sich die Niere nach unserem heutigen Wissen folgender Vorgänge:

a) Es werden an Puffer gebundene Wasserstoffionen ausgeschieden, die als titrierbare Acidität im Urin messbar sind.

b) Etwa die Hälfte der täglich eliminierten Wasserstoffionen wird von der Niere als titrierbare Acidität abgegeben, der Rest der Wasserstoffionen gelangt als

Ammoniumion zur Ausscheidung, wobei jedes Ammoniumion einem Wasserstoffion entspricht.

c) Die Niere scheidet teilweise sauren und teilweise alkalischen Urin aus. Die pH-Konzentrationen des Urins schwanken dabei zwischen pH= 4,6 (extreme H_+^+ -Ionen-Eliminierung) und pH= 8,2 (teilweise Eliminierung von Bikarbonat), wobei der Normalwert im leicht sauren Bereich bei pH= 6,o liegt.

II. Teil

A. Einteilung der Harnsteine unter besonderer Berücksichtigung des pH- Wertes

Der pH-Wert des Urins spielt für die Entstehung der verschiedenen Steinarten, die im Rahmen der Urolithiasis vorkommen, eine große Rolle. Jede Steinart hat bei einem für sie spezifischen pH-Bereich des Urins ihr Bildungsoptimum. Für exogen-therapeutische Maßnahmen ist die genaue Kenntnis der einzelnen Steinarten wichtig, da sie Änderungen des pH-Wertes in Bereiche größter Löslichkeit einer Substanz anstreben (1o5). Die Harnsteine werden in zwei Gruppen unterteilt, und zwar in organische und anorganische Steinarten. Die beiden Gruppen unterscheiden sich sowohl in ihrer chemischen Zusammensetzung, als auch in ihrem Entstehungsmodus (17,63).

a) organische Harnsteine

(Entstehungsoptimum bei pH ≈5,5)

1) Uratsteine

Die Steine enthalten entweder saueres Mononatriumurat oder Monoammoniumurat.

2) Harnsäuresteine

Die Steine bestehen aus reiner Harnsäure

3) Zystinsteine

4) Xanthinsteine

b) anorganische Steine

1) Kalziumoxalatsteine

(Entstehungsoptimum pH ≈ 6,o)

Die Steine enthalten Monokalziumoxalat = Whewellit oder Bikalziumoxalat = Weddellit

2) Kalziumphosphatsteine

(Entstehungsoptimum bei pH ≈7,o)
Die Steine enthalten Monokalziumphosphat = Apatit,
Dikalziumphosphat = Brushit
oder Trikalziumphosphat = Whitlockit

3) Magnesium- Ammonium- Phosphatsteine

(Entstehungsoptimum bei pH≈7,5)
Die Steine enthalten Tripelphosphat = Struvit (17,3o,63)

Abbildung 8 zeigt die Löslichkeit von Harnsalzen in Wasser bei verschiedener Wasserstoffionenkonzentration.

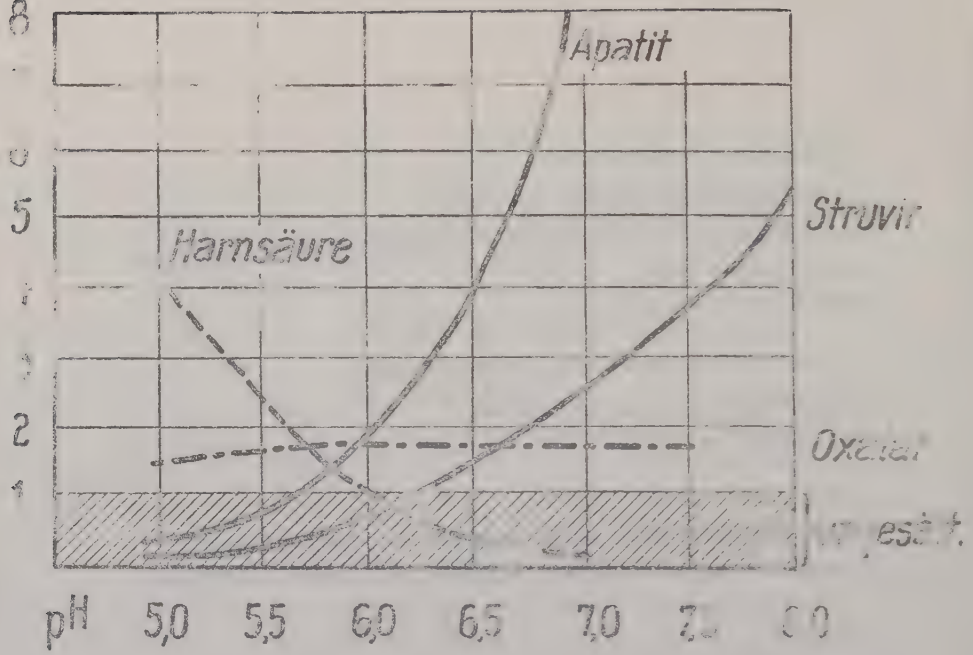

Abb. 8 zeigt die Löslichkeit einiger Harnsalze in [illegible] bei verschiedener Wasserstoffionen-Konzentration. Man sieht, für einen sehr kleinen pH-Bereich [illegible] hiernach gleichzeitig für Phosphate und Urate [illegible] Salz [illegible] pH-Verschiebung führt [illegible] zur Übersättigung. Die Löslichkeit für Apatit und Struvit nimmt rapide bei Verschiebung nach der alkalischen Seite hin ab. Ein umgekehrtes Verhältnis besteht für Harnsäure. Bei relativer pH-Unabhängigkeit zeigen Oxalate dauernd leichte Übersättigung (nach E.L.PRIEN, J. Urol. 73 627, 1955).

Nur für einen eng begrenzten pH-Bereich besteht nach dieser Abbildung gleichzeitig für Phosphate und Urate normale Sättigung. Jede pH-Verschiebung führt für einen dieser Stoffe zur Übersättigung. Die Löslichkeit für Apatit (häufigster Bestandteil der Phosphatgruppe) und Struvit nimmt bei Verschiebung nach der alkalischen Seite sehr rasch ab. Ein umgekehrtes Verhältnis besteht für Harnsäure. Bei relativer pH-Unabhängigkeit zeigen Oxalate dauernd leichte Übersättigung.

Diese Verhältnisse ändern sich wesentlich im natürlichen Urin durch die Anwesenheit hydrotroper Substanzen. Hydrotropie bedeutet, daß in Wasser praktisch unlösliche Salze sich in wäßriger Lösung bestimmter Salze lösen und in Lösung halten können. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von Lösungsvermittlern. Die Hydrotropie ändert jedoch nichts an der Tatsache, daß die Löslichkeit der steinbildenden Substanzen vom pH-Wert des Urins abhängig ist (17).

B. Pathogenese

Die Pathogenese der einzelnen Steinarten ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Nach unseren heutigen Vorstellungen von der Formalgenese der Harnsteine muß man die pathologische Übersättigung und Instabilität des Harns als eine Grundvoraussetzung der Konkrementbildung betrachten. Mehrausscheidung steinbildender Substanzen, alkalischer oder stark sauerer Urin, sowie eine übermäßige Harnkonzentration disponieren zur Steinbildung (36). Eine weitere Grundvoraussetzung ist ein Kristallisationszentrum, von dem aus die Kristalle radiärwärts wachsen. Als solche Kristallisationszentren gelten unstrukturiert sezernierte, organische Matrix, Bakterien,

Epithelschäden, Mikrokristalle und Fremdkörper. Eine besondere, schon im ungesättigten Harn steinbildende, organische Matrix ist bisher noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen worden. Die Bedeutung der Schutzkolloide als Lösungsvermittler unlöslicher Salze im Harn wird heute abgelehnt (17,36). Eine Harnstauung kann das Konkrementwachstum begünstigen, aber nicht formalgenetisch auslösen. Den Beginn der Steinbildung verlegt man in die Tubuli, weil dort der Urin konzentriert wird und die ersten Sphärolithen und Mikrolithen beobachtet wurden (36).

Alle Nierensteine setzen sich aus zwei Komponenten zusammen

1) Gewisse kolloidale Stoffe bilden das Gerüst, die Matrix
2) Verschiedene Kristalloide die Hauptmasse der Steine. Dabei hat das Steingerüst der anorganischen Steine eine vollkommen andere chemische Zusammensetzung als das der organischen. Daraus lässt sich schließen, daß sich die Formalgenese der anorganischen von den organischen Steinen unterscheidet.

Die Matrix der anorganischen Steine setzt sich aus pathologischen Mukoproteiden zusammen. Sie unterscheidet sich von dem organischen Steingerüst

1) durch einen höheren Gehalt von Nitrogen, Hexosamin und Hexosen und
2) dadurch, daß sie gewisse Kationen (Ca, Mg) an sich ziehen und zu einem unlöslichen Komplex fixieren kann.

Die im Harn anwesenden Anionen diffundieren in diesen Komplex. Es bilden sich Kristalle, deren Art sich nach dem pH-Wert des Harns richtet, in dem sich diese Vorgänge abspielen (36). Schon seit geraumer Zeit gelten ganz ähnliche Vorgänge für die Knochenmineralisation. Die Bildung der anorganischen Harnsteine ist als ein der

Knochenmineralisation entsprechender Vorgang aufzufassen (17). Er beginnt mit der Matrixbildung durch Ausscheidung einer pathologischen Eiweißsubstanz durch die Nieren. Diese Steinmatrix reichert sich dann durch Austauschmechanismen mit Kalzium bzw. Magnesiumionen des Urins an. Je nach dem pH des Harns folgt eine Kristallisation zu Kalziumoxalat, Apatit oder Struvit (17,36,63).

Anders die Matrix der organischen Steine. An ihrem Aufbau sind allein die normalen Mukoproteide des Urins beteiligt. Die Steinbildung mit Hilfe von Austauschmechanismen scheidet für diese Gruppe der Nierensteine aus. Vielmehr ist für diese Steingruppe eine Entstehung entsprechend der Kristallisationstheorie anzunehmen, das heißt Ausfall der Steinbildner unter dem Einfluß der Ionenwirkung. Die primäre Rolle spielen bei der Bildung der organischen Steine die Kristalloide mit denen der Harn übersättigt ist. Die Ursache dieser Obersättigung ist die pH-Verschiebung des Harns nach der saueren Seite. Die Folge ist, daß die Kristalloide in Kristallform ausfallen. Sie nehmen oft kolloide Form an, wodurch größere Kristallisationszentren gebildet werden (36). Dieses ist um so wahrscheinlicher, als Harnsäure und Zystin die Eigenschaft besitzen kolloidale Form anzunehmen (17,18,19).

Für die Kausalgenese des Harnsteinleidens werden Stoffwechselstörungen der Tubuluszellen (Aminoacidurien, Pyelonephritis) oder des Gesamtorganismus (Hyperparathyreoidismus, Harnsäurediathese, Acidosen) angesprochen.

Abbildung 9 zeigt schematisch die verschiedenen Faktoren, die für die Harnsteinpathogenese in Frage kommen.

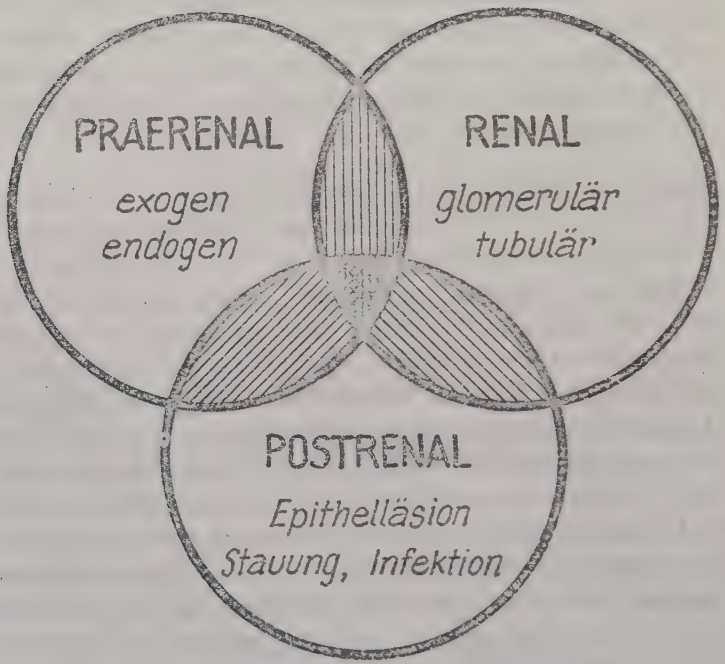

Abb. 9 *Faktoren der Harnsteinpathogenese*
(nach C.E. ALKEN, Klin. Med. 18 230, 1963)

Die gesamten Kenntnisse und Hypothesen der Kausal- und Formalpathogenese des Harnsteinleidens basieren auf Tierversuchen, die sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen (3). Untersuchungen am Menschen wurden überwiegend an Steinträgern durchgeführt. Dabei ist zu bedenken, daß die Noxen oder Einflüsse die zur Änderung der biologischen Norm geführt haben, bei Steinträgern bereits abgeklungen sind. Die biochemischen Veränderungen des Urins sind deshalb für die Pathogenese der Harnsteine nicht von ausschlaggebender Bedeutung (3).

Für die exogen-therapeutische Beeinflussung der Nierensteine stellt die Harnreaktion einen relativ gut zu verwertenden Befund dar. Die Löslichkeit der steinbildenden Substanzen in verschiedenen pH-Bereichen ist sehr unterschiedlich (17). Diese Tatsache zeigt einen Weg, wie man die Steinbildung verhindern und die Steinauflösung fördern kann. Zur gezielten Änderung des Urin-pH stehen neben Diät Mineralwässer, Salze und Medikamente zur Verfügung.

C. Kostform

1, Einleitung

Die Ernährung, darunter verstehen wir Nährstoff-, Vitamin-, Mineralstoff- und Flüssigkeitszufuhr, wird sowohl im Zusammenhang mit der Steinentstehung als auch mit der Steintherapie diskutiert. Man beobachtet in Ländern wie Holland, dem Balkan, Teilen Indiens, Kleinasiens und Arabiens häufiger Steine als in Nachbarländern und führt dies auf die einseitige, teilweise vitaminarme Kost in diesen sogenannten "Steinländern" zurück (36). Eine falsche Ernährung wird in diesen Ländern zumindest als

Mitursache der Harnsteinbildung angesehen. Die richtige Ernährungsweise in Form einer gezielten Kost gilt dagegen als eine Therapieform beim Harnsteinleiden.

Es gibt eine Fülle von Diätverordnungen, die zum Teil auf Vorstellungen über die Steinpathogenese, zum Teil auf den in Steingebieten gemachten Beobachtungen aufbauen. Eine Kostumstellung oder Diät ist für den Patienten stets mit Mühen verbunden. Die Diät ist aber die natürlichste Therapieform einer Krankheit. Man sollte wissen, ob und wann eine diätetische Behandlung des Harnsteinleidens nützlich und sinnvoll ist. Besonderes Interesse gilt in dieser Arbeit dem Einfluß der Nahrungsfaktoren auf den Urin-pH.

2, Fehlernährung als Mitursache des Steinleidens

a) Flüssigkeitszufuhr

Bei eingeschränkter Flüssigkeitszufuhr oder extrarenalen Flüssigkeitsverlusten kommt es zu einem konzentrierten Harn mit einem Tagesvolumen von nur 400 bis 700 ml und einer Verlangsamung der Harnströmung. Beide Faktoren begünstigen die Steinentwicklung. In Ländern wie Kleinasien, dem Balkan und Arabien mit trockenem, heißem Klima, das zu erhöhten Wasserverlusten zwingt, gibt es häufig Harnsteine. Besonders häufig scheinen Menschen zu erkranken, die in diesen Ländern nicht beheimatet sind und bei ihrem Aufenthalt heimatliche Kostgewohnheiten beibehalten. Dies gilt insbesondere für die Flüssigkeitszufuhr (19,36).

b) Säure-Basen-überschüssige Kost

Es wird seit langem diskutiert, ob basenüberschüssige, vorwiegend vegetabilische Kost zu kalziumphosphathaltigen

Steinen disponiert. Säure- oder basenüberschüssige Kost hinterläßt im Organismus nach Resorption und Passage des Stoffwechsels Säure- oder Basenäquivalente, die aus dem Körper eliminiert werden müssen. Das heißt, die unzähligen Stoffwechselvorgänge des Organismus bestimmen die Einflüsse der Kost auf den Säure-Bæenhaushalt mit (36). Starke Säuren entstehen im Körper bei Verbrennung der Proteine und zwar aus den schwefelhaltigen Aminosäuren. Diese enthalten den Schwefel in neutraler Form, der dann durch Oxydation in Sulfat übergeführt wird. Das bedeutet pro Atom Schwefel einen Oberschuss von zwei Äquivalenten einer starken Säure (7o). Die vegetabilischen Nahrungsstoffe enthalten organische Säuren in Form ihrer Alkali- oder Erdalkalisalze. Wenn die Säuren im Stoffwechsel verbrennen, bleiben die starken Basen übrig. Dabei kompensieren sich die freigesetzten Säuren und Basen teilweise. Der Rest an Säuren oder Basen muß eliminiert werden (7o). Säureüberschüssig sind hauptsächlich Reis, Fleisch, Brot,Mehlspeisen, Eier und Fett. Basenüberschüssig sind Kartoffeln, Gemüse,Obstsäfte und Milch (36).

Eine basenüberschüssige, alkalische Kost führt in der Regel zu geringerer Kalzium- aber höherer Zitratausscheidung im Urin (89). Besonders wenn das Tubulusepithel geschädigt ist, verschiebt sich der Harn-pH zum Neutralpunkt hin. Eine säureüberschüssige Nahrung führt dagegen zu geringerer Zitrat- und höherer Kalziumausscheidung. Sie regt außerdem die Tubulusepithelien zu reichlicher NH_4 -Bildung an. Der Harn-pH bleibt dabei zunächst sauer um pH= 5,o (89).

Daraus wird ersichtlich, daß säureüberschüssige Kost viel eher zu Steinbildung disponieren kann als basenüberschüssige. Harnsäure wird im konstant saueren Urin unlöslicher

und fällt leichter aus. Es bildet sich außerdem vermehrt Kalziumoxalat, da mehr Kalzium und weniger Zitrat mit dem Urin ausgeschieden wird. Unter basenüberschüssiger Kost besteht erst die Gefahr, daß sich anorganische Harnsteine bilden, wenn der Urin-pH häufig bis zum Neutralpunkt oder über ihn hinaus erhöht wird (53).

Ob die sauere Kostform für die Kausalpathogenese der Harnsteine eine echte Bedeutung hat, ist nicht endgültig geklärt. Die extrem säureüberschüssige Kost sollte man als einen die Steinbildung begünstigenden Faktor ansehen (36).

Weniger auf den Urin-pH als auf andere Ursachen der Harnsteinbildung haben die folgenden Nahrungsfaktoren einen Einfluß.

c) Vitaminmangel

Vitamin-A- und Vitamin-B_6-Mangel der Nahrung werden als eine der Ursachen des Harnsteinleidens angesehen. HIGGINS (53) konnte nachweisen, daß in den sogenannten "Steingebieten" der Welt eine Vitamin-A-Mangelernährung vorliegt. Während BOEMINGHAUS (15) in vielen Fällen von Harnsteinleiden eine Erniedrigung des Vitamin-A-Spiegels (Carotin) feststellen konnte, zeigten die Untersuchungen von SCHNEIDER (118) bei einzelnen Steinträgern keinen Vitamin-A-Mangel. Andere Untersuchungen bei verschiedenen Steinträgern ergaben lediglich eine durch Vitamin A nicht beeinflussbare Einschränkung der Gesichtsfeldadaptation (62,72). Nach der bisher vorliegenden Literatur ist ein begünstigender Einfluß des Vitamin-A-Mangels auf die Harnsteinbildung als wahrscheinlich anzusehen.

Vitamin-B_6 ist ein Vitamin mit Coenzymcharakter. In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, daß bei Vitamin-B_6-

Mangel die endogene Oxalatproduktion ansteigt und Oxalat vermehrt im Harn ausgeschieden wird. Damit ist der Vitamin-B_6-Mangel als Ursache des Kalziumoxalatsteinleidens beim Menschen nicht bewiesen. Die Untersuchungsergebnisse zeigen lediglich, daß die endogene Oxalatproduktion durch Mangel eines Vitamins mit Coenzymcharakter gefördert werden kann (43).

d) Zufuhr von steinbildenden Substanzen und Lösungsvermittlern

Kalziumzufuhr

Erhöhte Kalziumzufuhr als Ursache oder Mitursache einer Harnsteinbildung wird recht unterschiedlich bewertet. KLIKA (63) und andere Autoren (76,86,119) vertreten den Standpunkt, daß eine Hyperkalziurie eine kalziumfreie Diät verlangt. DULCE (36) sieht eine Hyperkalziurie weniger als Folge einer erhöhten Zufuhr, sondern mehr als resorptions- und stoffwechselbedingt an. Er belegt dies mit einigen Beispielen. Belgien, ein Land mit höherem Milchverbrauch als Holland hat weniger Steinkranke. Milch und Käse sind unsere kalziumreichsten Nahrungsmittel. Bei Steinkranken und in endemischen "Steingebieten" findet man weder übermäßige Kalziumzufuhr mit der Kost, noch mit dem Trinkwasser. Andererseits ist die Reiskost besonders kalziumarm und begünstigt trotzdem die Harnsteinbildung. Einschränkend gilt bei Steindisponierten, daß jede Obersättigung des Harns, die durch übermäßige Zufuhr kalziumreicher Nahrungsmittel herbeigeführt wird, das Steinwachstum begünstigen kann (36). Neuerdings wird diskutiert, ob eine vitamin-D-reiche Kost die Bildung kalziumhaltiger Steine unterstützen kann. Vitamin D steigert die Kalziumresorption im Darm und die Kalziumausscheidung in der Niere (27).

Oxalsäurezufuhr

Oxalsäure ist die im Pflanzenreich weitverbreitetste Säure. Eine oxalatfreie Diät ist deshalb kaum realisierbar. Bestenfalls kann man die oxalsäurereichen Nahrungsmittel einschränken (119). Wahrscheinlich ist die mit der Nahrung zugeführte Oxalsäure nicht hauptsächlich für die Entstehung der Oxalatsteine verantwortlich zu machen, da oxalsäurereiche Nahrungsmittel wie Rhabarber, Schokolade und Spinat von Steinkranken in der Regel nicht mehr konsumiert werden als von Gesunden (36,82). Für die Resorption der zugeführten Oxalsäure spielen die Säureverhältnisse des Magens und der Kalziumgehalt der Nahrung eine Rolle. Geringe Kalziumaufnahme bei normaler Oxalatzufuhr erhöht die Oxalatresorption im Darm ebenso wie eine Hyperacidität. Salzsäureüberschuß steigert direkt die Oxalatresorption, während bei einem geringen Kalziumgehalt der Nahrung nur wenig unresorbierbares Kalziumoxalat ausfällt. Der große Rest an resorbierbaren Oxalaten wird in den Stoffwechsel eingeschleust (76). Oxalsäure kann im Körper durch die Tätigkeit von Darmbakterien aus Glykokoll entstehen. Ebenso im Gewebsstoffwechsel beim oxydativen Abbau von Kohlenhydraten und bei der oxydativen Desaminierung des Glykokolls (76). Die Zufuhr von Nährstoffen, die im Stoffwechsel zu Oxalsäure abgebaut werden können, führt sicher nicht allein zur Bildung von Oxalatsteinen (49). Bei kalziumoxalatreicher Ernährung (Spinat, Rhabarber) erhöht sich die Oxalatausscheidung im Harn deutlich. Dadurch wird der Harn kristallisationsbereit, was bei Steinkranken sehr nachteilig ist. Kalziumoxalatreiche Kost ist aus diesem Grund als Mitursache bei der Bildung kalziumoxalathaltiger Harnsteine anzusehen (86).

Zystinzufuhr

Der größte Teil des Zystins das in den Stoffwechsel einge-

schleust wird, ist endogenen Ursprungs. Der Zystinsteinbildung liegt daher mit größter Wahrscheinlichkeit keine erhöhte exogene Zystinzufuhr zugrunde (119).

Purinzufuhr

Eine purinreiche Kost (Innereien, Fleisch u. a.) steigert die Purinausscheidung im Urin. Für die Uratsteinbildung ist die erhöhte Purinzufuhr sicher nicht die alleinige Ursache, aber eine wesentliche Mitursache. Das kann man daran erkennen, daß in Notzeiten, die zwangsläufig mit purinarmer Ernährung einhergehen, die Zahl der Uratsteinträger erheblich abnimmt (3o).

Wichtiger als die Purinmenge ist für die Uratsteinbildung ein stark sauerer Harn von geringem Volumen (ATSMON) (7). 66% von 48 Uratsteinkranken hatten bei purinarmer Kost eine normale Uratausscheidung. Nur diejenigen, die gleichzeitig unter Gicht litten, zeigten eine erhöhte Ausscheidung. Eine purinreiche Kost ist meist auch säureüberschüssig. Dieser Säuerungseffekt purinreicher Ernährung dürfte die Uratsteinbildung stärker beeinflussen als die durch sie bedingte erhöhte Uratausscheidung. Die kausalen Einflüsse der Purin- und Säureüberladung auf die Steinpathogenese bei erhöhter Purinzufuhr lassen sich jedoch kaum voneinander trennen (36).

Mangel an Lösungsvermittlern

Für die Entwicklung kalziumoxalathaltiger Steine macht man teilweise einen Magnesiummangel in der Kost verantwortlich (84). Nach Untersuchungen von KEUTEL (61) ist das Magnesium-Kalzium-Verhältnis zugunsten des Magnesiums wichtig für die Löslichkeit von Oxalsäure im Urin. Magnesium gilt als Lösungsvermittler der Oxalsäure, d. h., die Magnesiumionen steigern die Löslichkeit von Kalziumoxalat (51).

Kochsalz (NaCl) wirkt ebenfalls als Lösungsvermittler für Kalziumoxalat und Kalziumphosphat (35,154). Durch kochsalzarme oder gar kochsalzfreie Diät wird dem Harn dieser Lösungsvermittler entzogen. Die Reiskost enthält sehr wenig Kochsalz. Dieser Kochsalzmangel in der Reiskost wird als Mitursache des Harnsteinleidens in den Ländern Asiens angesehen (36).

Nach den bisherigen Untersuchungen konnte nicht nachgewiesen werden, daß ein Nahrungsfaktor die Harnsteinbildung allein auslösen kann. Es kommt vielmehr auf das Zusammenwirken mehrerer ungünstiger exogener und endogener Faktoren an. Auf dieser Erkenntnis basiert die moderne Ernährungstherapie des Harnsteinleidens.

3, Ernährungstherapie des Harnsteinleidens

Nach den obigen Ausführungen müßte eine flüssigkeits-, mineralstoff- und vitaminreiche, nicht extrem säureüberschüssige Nahrung bei Harnsteinträgern von Nutzen sein. Dies entspricht mit kleinen Abstrichen der gemischten Kost des deutschen Normalverbrauchers (36). Welche gezielten Kostabweichungen bei den einzelnen Harnsteinarten sinnvoll sind, soll unter besonderer Berücksichtigung der Nahrungsfaktoren auf den Urin-pH aufgeführt werden.

a) Die gemischte Grundkost

Für den durchschnittlichen Berufstätigen sollte die Kost 2000 bis 3000 Cal. täglich beinhalten und sich zu etwa 1oo g aus Fett, 80 g aus Protein und 4oo g aus Kohlenhydraten zusammensetzen (7o). Innerhalb dieser Kost müssen biologisch hochwertige Eiweiße, Vitamine, Mineralsalze, Ballaststoffe und eine gewisse Flüssigkeitsmenge vertreten sein. Die Zufuhr von Eiweiß geschieht am besten

durch Fleischwaren, Eier, Milch und Milchprodukte. Auf die tägliche Zufuhr von o,5 Liter Milch sollte Wert gelegt werden, weil dadurch gleichzeitig der Kalziumbedarf des Körpers (o,8g/die) zu einem hohen Prozentsatz gedeckt wird. An Fetten sind diejenigen mit einem höheren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren zu bevorzugen. Die Kohlenhydrate sollten nicht nur in Form von Brot oder Mehlspeisen genommen werden, sondern zu ca. 25% in Form von Kartoffeln. Das wären etwa 5oo g Kartoffeln pro Tag. Sie decken den Vitamin-C-Bedarf und kompensieren durch ihren Basenüberschuß (Kalium) die saueren Valenzen der Eiweiße und Fette. Der weiteren Basen- und Vitaminzufuhr dienen vor allem frische Gemüse und Obst, die gleichzeitig unverdauliche Ballaststoffe (Zellulose) mitbringen (7o).

b) Flüssigkeitszufuhr

Bei Harnsteinleiden wird erhöhte Flüssigkeitszufuhr gefordert. Der dadurch bedingte beschleunigte Harnstrom spült rechtzeitig Mikrosteine aus. Die erhöhte Verdünnung wirkt einer Obersättigung des Harns entgegen (36). Das tägliche Trinkvolumen kann bei herzgesunden und nicht nierengeschädigten Patienten auf 2 bis 2,5 l täglich gesteigert werden (27). Solange man nur den mechanischen Spüleffekt ausnützen will, ist die Art des Getränkes ohne Bedeutung. Beabsichtigt man durch die Flüssigkeitszufuhr eine gezielte Änderung des Urin-pH, müssen die Getränke speziell ausgewählt werden. Auf die Trinkkuren wird in einem späteren Kapitel näher eingegangen.

c) Besondere Ernährungsformen bei den verschiedenen Harnsteinen

Ernährung bei Kalziumoxalatsteinen

Grundsätzlich sollte man sich an die gemische Grundkost

halten und 2 - 2,5 l Flüssigkeit zuführen. Die Kristallisationsbereitschaft des Harns kann herabgesetzt werden, indem man die oxalsäurereichsten Gemüse vom Küchenzettel streicht. Es sind dies Spinat mit o,8 g und Rhabarber mit o,4 g Oxalsäure pro 1oo g Frischgewicht (36). Die Nahrung sollte kalkarm und magnesiumreich sein, da das Verhältnis von Magnesium zu Kalzium zugunsten des Magnesiums von Vorteil ist (61,119). Eine solche Diät erreicht man am einfachsten, wenn die Milch in der Grundkost ganz oder teilweise durch Leguminosen (Erbsen, Bohnen) und Cerealien (z.B. Vollkornbrot, Haferflocken) ersetzt wird (4). BUTT (27) empfiehlt zusätzlich die Kalziumausscheidung durch Weglassen vitamin-D-reicher Nahrungsmittel herabzusetzen. Die wiederholt diskutierte Wirkung von Zitronensäure auf die Löslichkeit von Kalziumsalzen im Urin gewinnt keine entscheidende Bedeutung. Untersuchungen in vitro unter Berücksichtigung des bakteriellen Abbaus der Zitronensäure ließen lediglich bei pH-Werten zwischen 7 und 8 einen geringen protektiven Effekt auf die Kalziumsalzausfällung im Urin erkennen. Wegen der geringen Wirkungsbreite kann dieser Schutzwirkung kaum eine praktische Bedeutung zugemessen werden (141). Der pH-Wert des Urins hat keinen bedeutenden Einfluß auf die Löslichkeit der Oxalate. Es genügt, eine Harnreaktion von pH = 6,o aufrechtzuerhalten und jede übermäßige Ansäuerung und Alkalisierung zu vermeiden (63).

Ernährung bei Kalziumphosphat- und Magnesium-Ammonium-Phosphatsteinen

Auch bei den Phosphatsteinen sollte man an der beschriebenen gemischten Grundkost und der Flüssigkeitszufuhr von 2 - 2,5 l pro Tag festhalten (36). Leitender Gesichtspunkt der Phosphatsteintherapie ist die Ansäuerung des Urins auf pH = 5,o - 6,o, da sich Phosphate in übersäuertem Urin leicht lösen (63). Es empfiehlt sich nicht,

diese Ansäuerung diätetisch vorzunehmen. Eine solche ansäuernde Diät wäre viel zu aufwendig. Mit Salzen und Medikamenten lässt sich der Urin leichter ansäuern (36). Gelingt es nicht den Urin auf ein pH von 5,o - 6,o anzusäuern, sollte man die Phosphatresorption im Darm reduzieren. Wir besitzen mit Aluminiumhydroxyd ein Mittel die Phosphatresorption im Darm kontrolliert zu drosseln (63, 155).

Verschiedene Meinungen herrschen über die Höhe der täglichen Flüssigkeitszufuhr bei Phosphatsteinträgern. Die meisten Autoren befürworten eine mittlere bis hohe Flüssigkeitszufuhr (36,63,155). BOEMINGHAUS (15) vertritt die Ansicht, daß man die Patienten bei gleichzeitiger Ansäuerung des Harns dursten lassen soll, um eine zu starke pH-Verschiebung zu vermeiden. Durch Verdünnen wird der Säuregrad des Harns herabgesetzt. Das ist grundsätzlich richtig, gewinnt aber wenig Bedeutung. Durch Verdünnen des Urins auf sein doppeltes Volumen tritt nur eine Schwächung des aktuellen Säuregrades von etwa o,3 pH-Werten ein. Es dürfte keine Rolle spielen, ob man den Urin Phosphatsteinkranker auf pH= 5,o oder 5,3 ansäuert, da Phosphate bei beiden pH-Werten gleichermaßen löslich sind (36). Dazu kommt bei erhöhter Flüssigkeitszufuhr der sehr positiv zu wertende Spüleffekt.

Die gemischte Grundkost und reichliche Flüssigkeitszufuhr sind deshalb neben der primären Urinansäuerung bei Phosphatsteinkranken die geeignete Ernährungsform.

Ernährung bei Harnsäure- bzw. Uratsteinen

Über die Ernährung bei Harnsäuresteinträgern sind die Meinungen geteilt. MATOUSCHEK (76) und andere Autoren (119) halten eine strenge Diät für unbedingt erforderlich. Sie empfehlen Uratsteinkranken eine eiweißarme

Kost und verbieten vor allem sämtliche Innereien um eine Purinüberladung des Urins zu vermeiden. Zusätzlich sind hochprozentrige alkoholische Getränke strengstens untersagt. Nach Statistik sind übererernährte Pykniker mit gleichzeitigem reichlichem Alkoholgenuß die überwiegende Mehrzahl der Uratsteinkranken (76). Fett in jeder Form soll nur mäßig genossen werden, Hülsenfrüchte sollten gemieden werden. Erlaubt sind alle Mehlprodukte mit Zusatz von Milch, Eiern und Käse, sowie Gemüse mit Ausnahme von Spinat und Hülsenfrüchten. Alle Formen der Rohkost sind ebenfalls erlaubt. Diese ernährungstherapeutischen Maßnahmen sollen durch reichliche Flüssigkeitszufuhr unterstützt werden.

Die regelmäßige Gabe von 2 Zitronen in Form von Limonade soll sich in mehreren Fällen bewährt haben (BIBUS) (12). Nicht nur die Rezidivquote habe sich dadurch vermindert, es sollen auch manifeste, zum Teil große Steine abgebaut worden sein. Der Wirkungsmechanismus dieser Zitronenkur ist nicht bekannt. Man schreibt die Wirkung der in der Limonade vorhandenen Zitronensäure zu. Wahrscheinlich wirkt dabei die Zitronensäure nicht selbst litholytisch (TAUPITZ) (139). Die regelmäßige Gabe von Zitronensäure in dieser Form kann zu einer geringen Alkalisierung des Harns führen (12). ATSMON und Mitarbeiter (7) konnten nachweisen, daß eine Steigerung der Flüssigkeitszufuhr (2 - 2,5 l/die) und eine mäßige Alkalisierung des Harns bei den meisten Uratsteinkranken innerhalb von 1-2 Jahren therapeutisch und prophylaktisch erfolgreich sind. Ähnliche Erfahrungen machte KOLLWITZ bei Untersuchungen mit 8o Uratsteinträgern (65). Die Alkalisierung wurde dabei nicht diätetisch, sonder mit Medikamenten durchgeführt. Auf Grund dieser Erfahrungen und eigenen Untersuchungen ist DULCE (36) gegen eine strenge Diät bei Uratsteinkranken. Er empfiehlt das Ein-

halten der gemischten Grundkost mit einer täglichen Flüssigkeitszufuhr von 2 bis 2,5 l. Diätetisch zu alkalisieren ist sehr aufwendig und gefährlich. Meistens leidet unter einer solchen Diät die Proteinversorgung des Patienten. Eine gelockerte Diät, die lediglich die Purinzufuhr einschränkt, ist bei Harnsäure- bzw. Uratsteinen angebracht. Fleisch sollte man den Patienten auf keinen Fall verbieten, wogegen Innereien (Leber, Nieren Gehirn) nicht auf den Speisezettel gehören. Gemischte Grundkost bei eingeschränkter Purin- und reichlicher Flüssigkeitszufuhr dürfte für Uratsteinkranke am besten geeignet sein. Im Vordergrund der exogenen Therapie steht jedoch die medikamentöse Alkalisierung des Urins, unterstützt durch Gaben von Allopurinol (Zyloric ^{R}).

Ernährung bei Zystinsteinen

Bei Zystinsteinen kann auf eine eiweißarme oder gar eiweißfreie Diät verzichtet werden, da der größte Teil des Zystins endogenen Ursprungs ist (36). Der Zystinurie liegt nach BICKEL ein rezessiv oder unvollständig rezessiv vererbter Defekt in der tubulären Rückresorption der Aminosäuren Zystin, Lysin, Arginin und Ornithin zugrunde (36). Manche Autoren empfehlen dennoch eine Einschränkung der Eiweiß- und Methioninzufuhr, da aus Eiweiß - über Methionin - Zystin gebildet wird (63). Eine eiweißarme Diät ist nicht ungefährlich. Die Proteinversorgung des Patienten wird dabei stark vernachlässigt.

Die größte Löslichkeit für Zystin liegt bei einem Urin-pH von ca. 7,5 (15,63). Das Alkalisieren des Urins als leitender Gesichtspunkt der exogenen Therapie bei Zystinsteinen führt man am besten medikamentös durch. Bei 2o - 35% der Patienten versagt jedoch die Therapie der Harnalkalisierung. Für diese Fälle ist die von CRAWHALL und

Mitarbeitern (1963) eingeführte Behandlung mit D-Penicillamin (Metalcaptase ^{R}) die Therapie der Wahl (67,14o).

Ernährung bei Xanthinsteinen

Auch bei dieser Steinart gilt das Einhalten der gemischten Grundkost mit einer täglichen Flüssigkeitszufuhr von 2 bis 2,5 l als geeignete Ernährungsform (76). Einige Autoren empfehlen eine purin- und eiweißarme Kost, um das Alkalisieren des Urins medikamentös leichter durchführen zu können (119).

Übersichtstafel der Nahrungsmittel unter besonderer Berücksichtigung auf ihre steinbegünstigende Faktoren

Das Ziel einer Ernährungstherapie beim Harnsteinleiden ist das Herabsetzen der Kristallisationsbereitschaft des Urins und eine Verschiebung des aktuellen Säuregrades in saure oder alkalische Bereiche. In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Nahrungsmittel mit ihren steinbegünstigenden Faktoren zusammengestellt. Die Tabelle soll das Aufstellen eines Diätplanes erleichtern.

Tafel I (nach M. K L I K A : Münch.Med.Wschr. 1o2, 1960)

Nahrungsmittel	Eigenschaft	U	Z	O	P
Aal	AV,S	o	o	-	-
Alkal.Wasser	A	-	-	o	o
Apfel	O,A	-	-	o	o
Aprikosen	A,O,AV	-	-	o	o
Bananen	A	-	-	o	o
Bier		-	-	-	-
Birnen	O,A	-	-	o	o
Blumenkohl	K,S	-	-	o	o
Blutwurst	P,E	o	o	-	-
Bohnen	P,E,K	o	o	o	o
Brombeeren	O,A	-	-	o	o
Eier	E,K,AV	o	o	o	-
Erbsen	P,E	o	o	-	-
Erdbeeren	O,A	-	-	o	o
Essig		-	-	-	-
Feigen	K,A	-	-	o	o
Fische	P,E,S	x	o	-	-
Fleisch	P,E,S	x	o	-	-
Gartenkohl	K,A	-	-	o	o
Geflügel	P,E	x	o	-	-
Graupen, Grieß	E	-	o	-	-
Haferflocken	S	o	o	-	-
Heidelbeeren	O,A	-	-	o	o
Himbeeren	O,A	-	-	o	o
Hirn	P,E	o	o	-	-
Honig		-	-	-	-
Johannisbeeren	O,A	-	-	o	o
Schokolade	S	o	-	o	-
Kaffee	P	x	-	-	-

Nahrungsmittel	Eigenschaft	U	Z	O	P
Kakao	K,S	o	o	o	-
Kamillentee		-	-	-	-
Kartoffeln		-	-	-	-
Käse	E,K,S,AV	-	o	o	-
Kaviar	E,K	o	o	o	o
Kirschen	O,A,AV	-	-	o	o
Knoblauch		-	-	-	-
Kompotte		-	-	o	-
Krabben	E	o	o	-	-
Kraut	A	-	-	-	o
Leber	P,E,AV	o	o	-	-
Linsen	P,E,K	o	o	o	o
Lunge	P,E	o	o	-	-
Mandeln	K,A	-	-	o	o
Margarine		-	-	-	-
Mayonnaise	K,S	o	o	o	-
Mehlspeisen	E,S	-	o	-	-
Melonen	A	-	-	x	o
Milch	E,K,A,AV	-	o	o	o
Milchsuppe	E,K	-	o	-	-
Milz	P,E	o	o	-	-
Mohrrüben	K,A	-	-	o	o
Nüsse	E,K,S	o	o	o	-
Obstsäfte	A	-	-	-	o
Paprika	O	-	-	o	-
Petersilie	K,AV	-	-	o	-
Pfirsiche	O,A	-	-	o	o
Preißelbeeren	O,A	-	-	o	o
Reis	S	o	o	-	-

Nahrungsmittel	Eigenschaft	U	Z	O	P
Rhabarber	O	-	-	o	-
Rote Rüben	O,K,A,AV	-	-	o	o
Säuerlinge		-	-	-	-
Selchwaren	P,E,S	x	o	-	-
Sellerie	O,A	-	-	o	o
Schinken	P,E	x	o	-	-
Schwämme	P,S	o	o	-	-
Schwarzbrot	E,S	o	o	-	-
Schwarzer Tee		-	-	o	-
Sodawasser		-	-	-	-
Soja	P,K	o	-	o	o
Spargel	O	-	-	o	-
Speck	S	x	o	-	-

Nahrungsmittel	Eigenschaft	U	Z	O	P
Spinat	O,P,A,AV	o	-	o	o
Stachelbeeren	O,A	-	-	o	o
Teigwaren	S	-	-	-	-
Thymus (Bries)	P,E	o	o	-	-
Tomaten	O,AV	-	-	o	-
Trauben	A	-	-	-	o
Weißbrot	E,S	-	o	-	-
Weißwein	O	-	-	o	o
Wildbret	P,E	o	o	-	-
Zitronen	A	-	-	-	o
Zwetschgen	O,S,AV	o	o	o	-
Zwiebel	K	-	-	o	-
Zucker		-	-	-	-

Erklärungen der Zeichen:

A = alkalisiert
AV= enthält A-Vitamin
E = enthält Eiweiß
K = enthält Kalzium
O = enthält Oxalate
P = enthält Purine
S = säuert an

O = Oxalatstein
P = Phosphatstein
U = Uratstein
Z = Zystinstein

Erlaubt: -
Verboten: o
Erlaubt in kleinen Mengen: x

Zusammenfassung

Die Ernährung ist in der Kausalpathogenese des Harnsteinleidens höchstwahrscheinlich kein auslösender, sondern ein die Steinbildung begünstigender Faktor. Eine bestimmte Ernährungsform als Therapie und Prophylaxe soll hauptsächlich die Kristallisationsbereitschaft des Urins herabsetzen. Daneben muß sie den Organismus mit allen notwendigen Bau- und Betriebsstoffen versorgen. Das geschieht am besten mit einer flüssigkeitsreichen gemischten Grundkost, die bei den einzelnen Steinarten modifiziert und ergänzt wird. Eine Verschiebung des aktuellen Säuregrades des Urins läßt sich mit Diät nur sehr schwer erreichen. Unsinnige Diätformen sollten deshalb nicht weitergeschleppt werden. Das Alkalisieren oder Ansäuern des Urins gelingt mit Medikamenten und teilweise mit Mineralwässern entschieden leichter als auf diätetische Weise.

D, Mineralwässer

1) Einleitung

Für die Behandlung der Steinkrankheiten in Nierenbecken, Ureter oder Blase besitzen die Trinkkuren mit Mineralwässer einen weitverbreiteten Ruhm. Es ist gesichertes Erfahrungsgut, daß Trinkkuren die Steindiathesen bei gezielter Anwendung bessern können. Das im Entzündungsstadium befindliche Nierenbecken oder die chronische Reizblase können dabei durchaus geheilt oder gebessert werden (4). Ziel der balneologischen Therapie ist es, die Progression des Leidens hinauszuschieben, Rezidive zu vermeiden und bis zu einem gewissen Grad Symptome der

Niereninsuffizienz zu korrigieren. Die Trinkkur sollte immer unter ärztlicher Aufsicht oder nach ärztlicher Vorschrift durchgeführt werden (146). Die Hauptwirkungen einer Trinkkur sind:

a) Herabsetzung der Harnkonzentration an gelösten Stoffen durch Erhöhen des Harnvolumens und

b) die Erhöhung der Löslichkeit der einzelnen Steinbestandteile durch gezielte Änderung des Urin-pH (69).

Um den Lorbeer der optimalen Wirksamkeit bei Harnsteinen streiten sich

a) mineralarme, kohlensäurereiche Heilquellen
b) kohlensäurereichen Quellen mit erdigen Bestandteilen
c) erdig-alkalische Quelltypen und
d) Kalzium-Sulfat-Quellen.

Am Anfang soll eine Zusammenstellung der wichtigsten Nierenbäder in Österreich, der Schweiz und Deutschland mit dem jeweils wirksamen Quelltyp stehen. Die wesentlichen Quelltypen für die balneologische Therapie des Nierensteinleidens werden im einzelnen genauer besprochen. Wesentlich sind dabei die chemischen Reaktionsmechanismen der Bestandteile, die Einfluß auf den Säure-Basen-Haushalt und somit auf den aktuellen Säuregrad des Urins haben (4).

2) Nierenbäder in Deutschland (D), Österreich (A) und der Schweiz (CH)

Badgastein	(A) - Radioaktive Akratotherme
Bodendorf	(D) - Jodhaltige Quellen
Brückenau	(D) - Einfache Säuerlinge
Ditzenbach	(D) - Erdige Säuerlinge
Gleichenberg	(A) - Alkalische Säuerlinge

Godesberg	(D)	-	Alkalisch-erdige Säuerling
Kripp	(D)	-	Eisensäuerlinge
Lauchstädt	(D)	-	Erdig-salinische Eisenquellen
Neuenahr	(D)	-	Alkalisch-erdige Thermalquellen
Niederbreisig	(D)	-	Thermalsäuerlinge
Passugg	(CH)	-	Alkalische eisen- und jodhaltige Säuerlinge
Rheinfelden	(CH)	-	Kalzium-Sulfat-Quellen
Sankt Moritz	(CH)	-	Eisensäuerlinge
Schönau im Gebirge	(A)	-	Erdalkalischer Säuerling
Scuol-Tarasp-Vulpera	(CH)	-	Eisensäuerlinge
Sinzig	(D)	-	Säuerling
Steben	(D)	-	Erdiger Säuerling
Suderode	(D)	-	Chlor-Kalzium-Quelle
Teinach	(D)	-	Einfache Säuerlinge
Tönisstein	(D)	-	Alkalisch-erdiger Säuerling
Überkingen	(D)	-	Alkalisch-erdiger Säuerling
Vals	(CH)	-	Kalzium-Sulfat-Quelle
Weißenburg	(CH)	-	Kalzium-Magnesium-Sulfat-Quelle
Wildstein	(D)	-	Akratotherme
Wildungen	(D)	-	Alkalisch-erdige Säuerlinge (4)

3) Bei Harnsteinleiden wirksame Brunnen, ihre Zusammensetzung und chemische Reaktionen

a) Natrium-Hydrogenkarbonat-Quellen

Als alkalische Quellen bezeichnete man früher Mineralquellen, die überwiegend Hydrogenkarbonat als Anion und Natrium als Kation enthalten. Der alkalische Charakter kann durch folgende Überlegung erläutert werden:

Natriumhydrogenkarbonat dissoziiert in Wasser vollkommen in seine Ionenbestandteile. Es entstehen zu gleichen Teilen positive Natriumionen und negative Hydrogenkarbonat-

ionen. Die Kohlensäure ist in ihrer ersten Dissotiationsstufe (Hydrogenkarbonation) eine schwache, in ihrer zweiten Stufe (Karbonation) eine sehr schwache Säure. Die Hydrogenkarbonationen stellen im Wasser durch Hydrolyse das Dissotiationsgleichgewicht ein. Das Gleichgewicht dieser Hydrolysenreaktion mit dem Lösungsmittel Wasser bedingt eine beträchtliche Abnahme der Hydrogenkarbonationen (HCO_3^-). Es entstehen neutrale H_2CO_3 Moleküle, die zu etwa 90% in H_2O und CO_2 zerfallen, und eine entsprechende Anzahl OH^- Ionen bleiben übrig. Diese sind für die alkalische Reaktion verantwortlich.

Die Oberlegung, daß sich Kationen und Anionen wieder zum ursprünglichen Salz vereinen, hat sich als falsch erwiesen. In wässriger Lösung liegen alle Ionen im Gleichgewicht vor und es bieten sich je nach Reaktionslage verschiedene Kombinationsmöglichkeiten an. Die alkalische Reaktion der Natrium-Hydrogenkarbonatquellen kann durch die obigen Erläuterungen jedoch besser erklärt werden (4).

Viele der Natrium-Hydrogenkarbonat-Quellen sind Säuerlinge. Dabei übersteigt die Menge an freigelöster Kohlensäure die Gleichgewichtsbedingungen und kann bis zur Sättigung von CO_2 gehen (4,12o). Der aktuelle Säuregrad eines solchen Mineralwassers liegt in saueren pH-Bereichen. Der pH-Wert ist jedoch äußerst labil. Schon durch mechanische Behandlung und durch Erwärmen wird CO_2 freigesetzt und entweicht. Der pH-Wert verschiebt sich dann über neutral nach alkalisch (4).

Wenn ein Salz einer schwachen Säure mit einer starken Base gleichzeitig neben der freien Säure vorliegt, spricht man von einer Pufferlösung. Die Mineralquellen der Gruppe Natrium-Hydrogenkarbonat-Säuerlinge sind ausgezeichnet

durch eine beträchtliche Pufferwirkung. Darin liegt die große Bedeutung dieser Quellgruppe (früher sprach man von Säurebindungsvermögen oder von Titrationsalkalität).

Natrium-Hydrogenkarbonat-Wasser oder alkalische Quellen

Quelle	mg/kg Na^+	mval	mg/kg HCO_3^-	mval	Gesamtkonzentration gelöster fester Bestandteile in mg/kg
Gleichenberg (A)					
Emmaquelle	1474	64,1	3308	54,2	6081
Konstantinquelle	1810	78,7	3957	64,8	7342
Godesberg (D)					
Draitschbrunnen	527	22,9	1470	24,1	2631
Karlsbad (CS)					
Mühlbrunnen	1699	73,8	2107	34,5	6500
Sprudel	1675	72,8	2105	34,5	6353
Marienbad (CS)					
Waldquelle	843	36,6	1809	29,6	3987
Neuenahr (D)					
Augustaquelle	395	17,1	1614	26,4	2342
Viktoriaquelle	386	16,7	1429	23,4	2093
Großer Sprudel	355	15,4	1547	25,4	2274
Passugg (CH)					
Helenenquelle	511	22,2	2629	43,1	3810
Tönisstein (D)					
Sprudel	1335	57,9	3577	58,6	6270

(4)

Die Brunnenanalysen in dieser Arbeit beschränken sich auf die wesentlichen Bestandteile der Quellen.

b) Kalzium-Magnesium-Hydrogenkarbonat-Quellen

Bei den Kalzium-Magnesium-Hydrogenkarbonat-Quellen sind die Natriumionen durch Kalzium- und Magnesiumionen ersetzt. Diese stärker mineralisierten Quellen sind immer Säuerlinge. Abgesehen von wenigen mineralarmen Quellen (Akratothermen und Akratopegen) liegt die untere Grenze an festen gelösten Bestandteilen bei 1g/kg; das bedeutet etwa 1o mval für Kationen bzw. Anionen. Nach oben ist eine Grenze gesetzt durch den Sättigungswert von Kohlendioxyd mit etwa 14oo mg/kg. Die Werte der gelösten Ionen steigen selten über 3o mval. Der basische Charakter dieser Quellen ist nur schwach ausgeprägt. Die Erdalkalien Kalzium und Magnesium besitzen schwach dissoziierte Hydroxyde, die Karbonatkomplexe geringer Stabilität bilden. Beim Lösungsvorgang müssen diese Karbonatkomplexe mit berücksichtigt werden. Die Kalzium- und Magnesiumionen treten stets nebeneinander auf, wobei selten Magnesium überwiegt (4,32,69).

Zunächst Quellen, die eine Mittelstellung zwischen Natrium-Hydrogenkarbonat- und Kalzium-Magnesium-Hydrogenkarbonat-Quellen einnehmen. Hier sind die Natriumionen nur teilweise durch Kalzium- und Magnesiumionen ersetzt.

Natrium-Kalzium-Magnesium-Hydrogenkarbonat-Quellen und Säuerlinge

Quellen	mg/kg Na^+	mval	mg/kg Ca^{++}	mval	mg/kg Mg^{++}	mval	mg/kg HCO_3^-	mval
Bodendorf (D)								
atthäus-Sauer rünnchen	166	7,2	83	4,1	98	8,o	1o64	17,4

Quellen	mg/kg Na^+	mval	mg/kg Ca^{++}	mval	mg/kg Mg^{++}	mval	mg/kg HCO_3^-	mv
Teinach (D)								
Bachquelle	291	12,6	266	13,3	52	4,2	1694	27
Tönisstein (D)								
Natron-Lithienquellen	419	18,2	13o	6,5	143	11,8	19o8	31
Wildungen (D)								
Königsquelle	6o4	26,2	268	13,4	177	14,6	23o7	37
Tarasp (CH)								
Bonifatius-quelle	5oo	22,1	8o7	4o,3	1oo	8,2	4113	67

(4)

Kalzium-Magnesium-Hydrogenkarbonat-Säuerling

Quellen	mg/kg Ca^{++}	mval	mg/kg Mg^{++}	mval	mg/kg HCO_3^-	mval
Castellamare di Stabia (I)						
Sorgente-Acidula	177	8,9	35	2,9	756	12,4
Marienbad (CS)						
Rudolfquelle	266	13,3	116	9,5	1653	27,1
Obladis (A)						
Sauerbrunnen	459	22,9	65	5,4	1377	22,6
St. Moritz (CH)						
Mauritiusquelle	218	1o,9	33	2,7	98o	16,o
Wildungen (D)						
Georg-Viktor-Quelle	2o4	1o,1	1o5	8,6	1225	2o,1
Reinhardsquelle	2o6	1o,3	1oo	8,2	1159	19,o
Schloßquelle	125	6,2	121	9,9	1165	19,1

(4)

c) Gips-Quellen oder Kalzium-Sulfat-Quellen

Gipswässer, sulfatische Quellen oder Kalzium-Sulfat-Quellen sind Mineralwässer, bei denen die Äquivalente an Hydrogenkarbonat durch Sulfat ersetzt sind. Kalzium und weniger ausgeprägt Magnesium bilden die Hauptbestandteile der Kationen.

Gipswässer oder Kalzium-Sulfat-Quellen

Quellen	mg/kg Ca^{++}	mval	mg/kg Mg^{++}	mval	mg/kg SO_4^{--}	mval	Gesamtkonzentration an gelösten festen Bestandteilen in mg/kg
Rheinfelden (CH)							
Magdenquelle	569	28,4	88,o	7,2	1489	31,o	2556
Vals (CH)	457	22,8	58,o	4,8	1o18	21,2	2o18
Weißenburg (CH)	344	17,2	74,o	6,1	1o68	22,2	1683

d) Chlor-Kalzium-Quellen

Dieser Quelltyp ist recht selten. Die wesentlichen Anionen stellen Natrium, Kalzium und Magnesium. Chlorionen stellen den Hauptteil der Kationen.

Quelle	mval Na^+	mval Ca^{++}	mval Mg^{++}	mval Cl^-
Suderode (D)				
Beringerbrunnen	193,6	182,9	8,7	393,2

c) Eisenquellen

Zu den physiologisch wichtigen Kationen gehört das Eisenion. Gehaltmäßig tritt das Eisen bei Mineralwässern stark zurück. Durch seine Wirksamkeit in kleinen Mengen wird es jedoch zur Klassifikation bestimmter Quelltypen herangezogen. Der Grenzwert für Eisenquellen ist in Deutschlang auf 1o mg/kg festgesetzt worden (113). Damit höhere Eisengehalte überhaupt möglich werden, muß das Schwermetallion in der zweiwertigen Form vorliegen. Der Eisengehalt ist abhängig vom Hydrogengehalt der Quelle, da Eisen überwiegend als Eisenhydrogenkarbonat vorliegt. In der dreiwertigen Stufe wird Eisen erst in stark sauerem Milieu löslich. Es sind dies pH-Bereiche die durch Kohlensäure nicht erreicht werden können. In der zweiwertigen Stufe ist Eisenhydrogenkarbonat ebenfalls nur mäßig löslich. Je höher der Hydrogenkarbonatgehalt der Quelle ist, desto geringer wird die Löslichkeit für Eisen (Eisen-II-Hydrogenkarbonat-Quellen). Ein Anstieg der Löslichkeit wird durch überschüssiges freies Kohlendioxyd erreicht, das den pH-Wert nach der saueren Seite verschiebt (4,69,113). Ein vollständiger Sauerstoffmangel wirkt sich ebenfalls auf die Stabilität des zweiwertigen Eisens günstig aus (Eisensäuerlinge).

Eisensäuerling

Quelle	Fe^{++}		HCO_3^-		frei gelöste CO_2	Gesamtkonzentration der festen gelösten Bestandteile in mg/kg
	mg/kg	mval	mg/kg	mval	mg/kg	
Leben (D) Tempelquelle	21,8	o,778	496	8,13	271o	742

Die angeführten Brunnenanalysen sind -wie oben erwähnt- in dieser Form nicht vollständig. In den Tabellen erscheinen nur die wesentlichen Bestandteile. Die Vielzahl der restlichen Mineralien und Spurenelemente sind nicht aufgeführt, da sie für die Wirkung der Quelle ohne Bedeutung sind.

4, Wirkung der Mineralwässer auf den Organismus, die Nieren und ableitenden Harnwege

Die wirksamen Komponenten einer Trinkkur sind die Menge des zugeführten Wassers und die Mineralzusammensetzung der Quelle (69,113). Vom Volhard'schen Wasserversuch ist bekannt, daß allein die Flüssigkeitszufuhr zu einer Diurese führt. Die erhöhte Urinausscheidung regt die Peristaltik der ableitenden Harnwege an. Daneben wirkt die Verdünnung des Urins einer Steinbildung entgegen und führt zum mechanischen Ausschwemmen von Kristallen und kleinen Harnsteinen. Durch den Verdünnungseffekt wird die Löslichkeit steinbildender Substanzen erhöht. Auf diese Weise vermag die vermehrte Flüssigkeitszufuhr allein die Häufigkeit der Steinrezidive zu vermindern (1o3). Bei Trinkkuren mit Mineralwässern wird die reine Wasserwirkung durch die Mineralien variiert und ergänzt. Wenn eine Quelle Kohlendioxyd in gelöster Form enthält, ist die Diuresewirkung verstärkt. Offenbar geschieht dies unter dem Einfluß der Karboanhydrase, welche die Reaktion $H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3$ katalysiert. Als Folge des erhöhten CO_2 -Angebots entstehen mehr Wasserstoffionen (H^+). Dadurch wird die Rückresorption der Kaliumionen gehemmt und es tritt eine Art Kaliumdiurese auf (58). Mineralquellen, die Kalzium- und Magnesiumionen in Form von Bikarbonat enthalten, wirken ebenfalls verstärkt harntreibend. Kalzium, als Thiosulfat gegeben, hat schon allein eine wesentliche diuretische Wirkung. Das Kalzium als steinbildenden Faktor braucht man nicht zu befürchten,

solange eine ausreichende Diurese und eine saure Harnreaktion bestehen (4).

Die Aziditätsverhältnisse des Urins werden durch die Mineralwässer beeinflußt. Bei der Pathogenese der Harnsteine spielt der Urin-pH eine große Rolle. Der Einfluß der Mineralwässer auf den aktuellen Säuregrad des Urins gewinnt aus diesem Grund immer mehr an Bedeutung (71). Die Aziditätsverhältnisse des Urins hängen von der Nahrung, der Nierenfunktion, dem Harnfluß und der Keimbesiedlung der ableitenden Harnwege ab. Es ist das Ziel einer umfassenden Trinkkur unter Einsatz von Diät, Mineralwässern und Antibiotika den Urin-pH entsprechend dem Nierenstein optimal einzustellen. Dieses Ziel lässt sich jedoch mit dieser Methode nur sehr schwer, oftmals gar nicht erreichen. Gelegentlich gelingt es im Verlauf einer Trinkkur den Urin-pH gezielt zu verändern. Das Alkalisieren gelingt dabei besser als das Ansäuern. Einfacher und leichter lässt sich der Urin-pH medikamentös beeinflussen (1,58,71).

Medikamentöse Zusätze zur Urinansäuerung (z.B. Ammoniumchlorid) können schädlich sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn die renale Ausscheidung und damit der Säure-Basen-Haushalt gestört ist. Liegt eine metabolische Azidose vor, ist das medikamentöse Ansäuern des Urins kontraindiziert. In diesem Fall sollte man den geeigneten Mineralwässern eine viel größere Bedeutung zumessen, als das bisher getan wurde (46). Nach Untersuchungen von REICHEL und MIELKE (1[illegible]) steigt die Alkalireserve im Blut nach Mineralwassergabe vorübergehend an und beeinflußt die metabolische Azidose in positivem Sinn.

Das Alkalisieren des Urins mit Mineralwässern wird gerade bei den immer häufiger auftretenden Harnsäure- bzw. Uratsteinen kaum ausgenützt. Es ist wichtig, die genaue Wirkung

der Brunnen auf die Nieren und ableitenden Harnwege zu kennen, um nicht durch falsche Anwendung eine therapeutische Schädigung bei den Harnsteinkranken zu setzen (113).

Nach Gabe von Kalzium-Säuerlingen kann die Harnsäureausscheidung im Urin vermehrt sein. Die Ausscheidung ist abhängig von den Lösungsbedingungen des Urins, insbesondere vom pH-Wert. Als Salz bzw. Uration ist die Harnsäure besser löslich als in Form der freien Säure. Verschiebt man durch Alkalisieren das Verhältnis zugunsten des Urates, wird die Mobilisation der Harnsäure begünstigt. Darauf beruht die Wirkung der Natrium-Hydrogenkarbonat-Wässer. Es kann zu einer isolierten Harnsäurediurese kommen (113). Einen weiteren Effekt haben die Natrium-Hydrogenkarbonat-Wässer in den ableitenden Harnwegen. Die zugeführten fixen Mineralstoffe werden durch die Nieren ausgeschieden und reichern sich im Harn stärker an als im Gewebe. Auf diese Weise wird das Lösungsvermögen der Harnsäure wesentlich gesteigert. Dazu kommt noch der Verdünnungseffekt durch die vermehrte Flüssigkeitszufuhr. Neben den Natrium-Hydrogenkarbonat-Wässern sind die Natrium-Chlorid-Wässer durch diese Eigenschaften ausgezeichnet (131). Die Verschiebung des pH-Wertes nach der alkalischen Seite ist dabei der wesentlichste Wirkungsmechanismus dieser Quellen. Das Ausmaß der Verschiebung ist von der Alkalität des Mineralwassers und von der Trinkdosis abhängig. Bei kleinen Dosen kommt es zur Annäherung an den Neutralpunkt. Große Trinkmengen können zu einer leicht alkalischen Reaktion führen (59,6o).

Bei Neigung zu Phosphat- und Karbonatabscheidung in den Harnwegen muß eine Alkalisierung des Urins vermieden werden. Phosphate und Karbonate sind nur in sauerem Milieu gut löslich (63), weshalb man dem Urin-pH besondere Aufmerksamkeit

schenke muß. Als Brunnen kommen bei phosphat- und karbonathaltigen Harnsteinen Kalzium-Hydrogenkarbonat-Wässer und hauptsächlich Kalzium-Sulfat-Quellen in Betracht (4).

Bei den Kalzium-Hydrogenkarbonat-Wässern liegen die Verhältnisse recht kompliziert. In den ableitenden Harnwegen kommt es zu einer Herabsetzung des Säureüberschusses, teilweise zu einem Basenüberschuß. Der Basenüberschuß wird vorwiegend durch Kalzium und Magnesium hervorgerufen. Beide Erdalkalien stellen Basen dar, deren alkalischer Charakter schwächer ausgeprägt ist als bei Natrium. So reagieren von den reinen Salzen die Sulfate noch neutral, die Chloride schon deutlich sauer. Die Erdalkalien zeigen eine deutliche Neigung zur Komplexbildung. Dadurch können sie in nichtionisierter Form gebunden und ihres basischen Charakters entkleidet werden. Die erdalkalihaltigen Quellen bewirken in der Mehrzahl eine Säuerung des Urins, obwohl eine mehr oder minder stark ausgeprägte direkte Alkalität vorhanden ist (4,1o8). Nach ZÜRKENDÖRFER (164) gewinnt bei kleinen und mittleren Dosen die ansäuernde Wirkung die Oberhand oder beide Komponenten halten sich die Waage. Bei großen Einzelgaben in Form eines Wassersoßes kommt die Alkaliwirkung zum Durchbruch und führt zu einer Alkalisierung des Urins. Durch kleine oder mittlere Dosen kann man mit Kalzium-Hydrogenkarbonat-Wässern somit eine leichte Ansäuerung des Urins erreichen. Wesentlich günstiger sind zur Urinansäuerung die neutral reagierenden Kalziumwässer. Die Kalzium-Sulfat-Quellen führen immer zu einer deutlichen Säuerung des Urins (KELLER-STOPPANY) (59,6o).

Enthalten Mineralwässer neben dem Kalzium noch Magnesium, wird der therapeutische Effekt noch günstiger.

Die Magnesiumionen dienen dem steinbildenden Kalzium als Lösungsvermittler. Bei Brunnen mit deutlichem Natriumanteil ist dagegen die Gefahr einer unerwünschten Alkalisierung gegeben. Die Anwendung natriumhaltiger Mineralwässer ist bei Phosphat- und Karbonatsteinen kontraindiziert (4).

5) Therapeutisch richtige Anwendung von Mineralwässern bei den einzelnen Steinarten

Vor Beginn einer Trinkkur sind eine chemische Steinanalyse sowie mehrfache Urinkontrollen einschließlich der Harnreaktion unerlässlich. Ohne diese Untersuchungen ist die balneologische Therapie kontraindiziert, da die Anwendung eines ungeeigneten Mineralwassers die Steinbildung noch verstärken kann. Eine Trinkkur mit Mineralbrunnen ist auch dann ungeeignet, wenn das Konkrement nicht spontan abgangsfähig ist (57).

a) Trinkkur bei Harnsäure- bzw. Uratsteinkranken

Bei Uratsteinen sind Trinkkuren mit alkalischen Mineralwässern am zweckmäßigsten, die den Urin alkalisieren. Die geeigneten Brunnen sind hauptsächlich die Natrium-Hydrogenkarbonat-Wässer:

1) Wildunger Helenenquelle
2) Neuenahrer Sprudel
3) Tönissteiner Angelikaquelle
4) Godesberger Draitsch-Quelle
5) Teinacher Hirschquelle
6) Teinacher Bachquelle (4, 57)

Natrium-Hydrogenkarbonat-Quellen alkalisieren den Urin verhältnismäßig stark. Eine Trinkkur sollte nicht länger als 4 Wochen, maximal 6 Wochen dauern. Eine übermäßige

Alkalisierung ist unzweckmäßig. Wird eine stärkere Alkalisierung über längere Zeit aufrechterhalten, kann es zum Ausfall phosphat- und karbonathaltiger Steine kommen. Es konnten schon mehrere mineralwasserbedingte Steinneubildungen festgestellt werden (11,46,47). Für den kreislauf-und sonst nierengesunden Uratsteinträger eignet sich eine Trinkkur mit alkalischen Mineralwässern bei einer täglichen Flüssigkeitszufuhr von 2 bis 3 l. Die Kur sollte 6 Wochen nicht überschreiten (57,63).

b) Trinkkur bei Zystinsteinkranken

Bei Zystinsteinen gelten die gleichen Grundsätze wie bei den Uratsteinen. Die optimale Wirkung erreichen alkalische Brunnen. Bei einer Kurdauer von maximal 6 Wochen sollten täglich 2 bis 3 l alkalische Wässer zugeführt werden (57).

c) Trinkkur bei Xanthinsteinkranken

Eine Xanthinsteinbildung gehört zu den Raritäten. Da sich Xanthinsteine ebenfalls in sauerem Harnmilieu bilden, sind auch bei dieser Steinart alkalische Quellen am besten geeignet (57).

d) Trinkkur bei Kalziumoxalatsteinkranken

Kalziumoxalatsteine entstehen meist bei einem Urin-pH von etwa 6,o. Eine gezielte Änderung des pH-Wertes ist bei Oxalaten ohne Bedeutung, da sich ihre Löslichkeit in anderen pH-Bereichen kaum ändert. Wesentlich ist bei Kalziumoxalatsteinen eine erhöhte Zufuhr von Magnesiumionen mit dem Mineralwasser. Die Magnesiumionen dienen dem Kalziumoxalat als Lösungsvermittler (23).

Die Trinkkur bei Oxalatsteinträgern sollte mit alkalischen Wässern in Kombination mit einfachen Säuerlingen durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, daß die Brunnen einen möglichst hohen Gehalt an Magnesiumionen aufweisen (36). Es ist zweckmäßig, sich nach der Harnreaktion zu richten. Bei alkalischer Reaktion verabfolgt man vermehrt einfache Säuerlinge, bei sauerem Harn vermehrt alkalische Wässer. Die bei Kalziumoxalatsteinen geeigneten Brunnen sind:

1) einfache Säuerlinge

Brückenauer Wenarzerquelle
Bad Hermannsborner Carlsquelle
Bad Hermannsborner Stahlquelle
Überkinger Adelheidquelle

2) alkalische Wässer

Wildunger Helenenquelle
Birresborner Lindenquelle
Neuenahrer Sprudel
Fachinger Wasser (57,63)

Die tägliche Flüssigkeitszufuhr sollte 2 bis 3 l und die Kurdauer 6 Wochen nicht überschreiten.

e) Trinkkur bei Kalziumphosphat- und Magnesium-Ammonium-Phosphatsteinkranken

Über eine Trinkkur bei Phosphatsteinen sind die Meinungen sehr geteilt. KARCHER (57) lehnt eine Trinkkur völlig ab, da bei Gabe von alkalischen Wässern mineralwasserbedingte Steinneubildungen beobachtet wurden. Andere Autoren (1,69) befürworten die gezielte Anwendung von wenig basenüberschüssigen Quellen. In Frage kommen die Kalzium-Hydrogenkarbonat-Quellen und die Kalzium-Sulfat-Quellen. Beide Brunnentypen eignen sich zur Urinansäuerung.

1) Kalzium-Hydrogenkarbonat-Quellen

Wildunger Georg-Viktor-Quelle
Gerolsteiner Sprudel
Göppinger Sauerbrunn
Lamscheidter Stahlbrunn

2) Kalzium-Sulfat-Quellen

Rheinfelder Magdalenenquelle
Driburger Grafenquelle

Die tägliche Flüssigkeitszufuhr sollte auch hier 2 bis 3 l und die Kurdauer 6 Wochen nicht überschreiten (4).

Zusammenfassung

Der Trinkkur mit Mineralwässern zur Therapie und Prophylaxe von Harnsteinen mißt man heute viel zu wenig Bedeutung bei. Sie ist eine einfache und natürliche Therapieform. Mineralwässer sind zwar allein nicht in der Lage einen angestrebten Urin-pH über längere Zeit aufrecht zu erhalten. Neben Salzen und Medikamenten stellen sie jedoch ein brauchbares Mittel dar, den aktuellen Säuregrad des Urins gezielt zu verändern.

E. Salze und Medikamente

1) Einleitung

Bedingt durch die steigende Harnsteinfrequenz wird das Harnsteinleiden wieder häufiger Gegenstand konservativer Behandlung. Während früher die Auflösung von Harnsteinen durch exogene Therapie für unmöglich gehalten wurde, ist man heute von diesem Standpunkt abgerückt (8). "Lange Zeit stand die nichtchirurgische Therapie der Urolithiasis ganz im Zeichen der Diätetik und Balneologie. Seit man die

Bedeutung des Urin-pH bei der Steinentwicklung erkannt hat, wurden weitere wirksame Mittel entdeckt, um den aktuellen Säuregrad des Urins zu verändern. Es sind dies Salze und Medikamente (22). Für die therapeutische Anwendung geeigneter Salze und Medikamente stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Einmal kann man durch einen bis ins Nierenbecken hochgeschobenen Ureterenkatheter den Harnstein mit einer Salzlösung berieseln, zum anderen durch orale Gabe die Harnreaktion in der gewünschten Richtung verändern. Die örtliche Anwendung von Salzlösungen im ableitenden Harnsystem dient der Chemolyse des Steines. Die oral bedingte Veränderung der Harnreaktion stellt mehr eine Dauerprophylaxe dar (21).

Die Berieselungskur ist eine Therapieform, mit der schon gute Erfolge erzielt werden konnten. In der Regel ist sie jedoch langwierig und mit häufigen Komplikationen verbunden. Außerdem ist die Harnsteinchemolyse an Spezialkliniken gebunden, weshalb im Rahmen dieser Arbeit nur die grundlegenden Eigenschaften dieser Harnsteintherapie aufgeführt werden sollen (21). Die orale Gabe von Salzen und Medikamenten ist dagegen eine Form der Harnsteintherapie auf der Linie der Diätetik und Balneologie. Sie ist nicht an Kliniken gebunden, sondern kann überall unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Die hauptsächlichen Komplikationen sind Unverträglichkeit im Magen-Darm-Trakt und Belastung des Säure-Basen-Haushaltes (22,37). Die einfachen alkalischen und saueren Salze sind durch erheblich stärkere Nebenwirkungen belastet als die Medikamente. Es handelt sich bei diesen Medikamenten überwiegend um Salzgemische. Ihr Hauptwirkstoff ist meistens ein einfaches alkalisches oder saueres Salz. Der wesentliche Vorteil dieser Salzgemische bzw. Medikamente liegt darin, daß die Nebenwirkungen wesentlich reduziert sind. Der gezielte

Einfluß auf den Urin-pH ist dabei ebenso gut oder noch besser als bei den einfachen Salzen (47,117). Das Ansäuern und Alkalisieren des Urins läßt sich mit diesen Salzen und Salzgemischen relativ leicht und schnell erreichen. Sie haben große Vorteile gegenüber Diäten und Mineralwässern (36,63)

2) Die instrumentelle Chemolitholyse von Nierensteinen

Unter instrumenteller Chemolitholyse versteht man das Verkleinern oder Auflösen von Harnsteinen durch bespülen mit geeigneten und genau definierten Lösungsmitteln. Das Verfahren wird heute im allgemeinen auf Nierenbeckensteine beschränkt. Bei der Zystoskopie wird ein doppelläufiger Kunststoffkatheter von 3 - 4 mm Durchmesser (9 - 12 Charrière) ins Nierenbecken eingelegt. Durch diesen Ureterenkatheter erfolgt eine Dauerbespülung des Steines (21). Seit 1958 arbeitet ein Arbeitskreis um TIMMERMANN an dieser Methode. TIMMERMANN (143,144), der vor allem Äthylendiamintetraessigsäurelösungen (ADTE-Lösungen) verwendet, hat viel zur Entwicklung und Verbreitung der Chemolyse in Deutschland beigetragen. Die Lage des doppelläufigen Kunststoffkatheters zum Konkrement wird wöchentlich mit Hilfe eines Röntgenbildverstärkers kontrolliert. Die ständige Drainage des Nierenbeckens wird durch aktive Absaugung unterstützt. Wichtig für dieses Verfahren ist weiterhin der Zusatz von Antibiotika zu den Spüllösungen, das Erwärmen der Lösungen auf 37^{0} C und das Spülen mit physiologischer Kochsalzlösung vor und nach der täglichen Dauerberieselung des Steines. Es wurden zahlreiche Spüllösungen entwickelt, die je nach Steinart gezielt eingesetzt werden (23,24,58,136). Verschiedene Wirkungsmechanismen teilen die Lösungsmittel in zwei Gruppen. Man unterscheidet zwischen Säurewirkung und Komplexbildung.

Bei den Lösungsmitteln mit Säurewirkung ist der Ablauf der chemischen Reaktion zwischen dem Stein als dem Salz einer schwachen Säure (Kalziumphosphat, Kalziumoxalat u. a.) und einer zugeführten stärkeren freien Säure abhängig von der Differenz der Wasserstoffionenkonzentration der beiden Säuren. Starke Säuren mit niedrigem pH-Wert wirken deshalb als Lösungsvermittler am besten (135). Nach Zusatz einer stärkeren Säure zum Kalziumphosphat bilden sich lösliche Kalzium- und Phosphationen, die mit dem Urin ausgeschwemmt werden können. Dies führt zu einem allmählichen Abbau der Konkremente. Hier eine kleine Auswahl von Lösungsmitteln auf grund reiner Säurewirkung:

a) 3 - 7%ige Zitronensäurelösung (13o,133)
b) Ammoniumzitrat-Mandelsäuregemisch St 9o (143,144)
c) 5 - 1o%ige Gluconsäurelösung (21)
d) Salzsäurezitrat-Mandelsäuregemisch (21)

Die Wirksamkeit all dieser Spüllösungen ist von der Höhe des pH-Wertes abhängig. Dieser liegt durch Pufferung zwischen pH = 3 - 5. Die beste Wirkung wird bei den im alkalischen Bereich unlöslichen, sogenannten entzündlichen Steinarten aus tertiärem Phosphat (Apatit, Struvit) erreicht (TAUPITZ).

Zur zweiten Gruppe der Spüllösungen, den Komplexbildnern, gehört die Äthylendiamintetraessigsäure (ADTE) mit ihren Salzen. Diese lösen einzelne Steinbestandteile und binden sie zu einem wasserlöslichen Komplex, der dann ausgeschwemmt werden kann (16,21). Die vierbasige ADTE kann in 4 Stufen dissoziieren, deren Existenz vom pH-Wert abhängig ist. Im alkalischen Milieu (pH = 7 - 9) reagiert die ADTE als $(H^- \cdot ADTE)^-$ -Anion. Im folgenden Beispiel als Anion des "Trinatriumsalzes" Na_3 H·ADTE mit Kalziumionen

(als Steinbestandteil) nach der Reaktion:

$$Na_3H\ (ADTE) + Ca^{++} \rightleftharpoons Ca\left[ADTE\right]^{--} + 3\ Na^{+} + H^{+} \quad (135)$$

"Trinatriumsalz" der ADTE (in Lösung) — Ca-Ion, als Bestandteil eines Nierensteines — wasserlöslicher Komplex — H-Ionen)Säure)

Es handelt sich hier um eine Gleichgewichtsreaktion. Die Ausgangsstoffe auf der linken Seite der Gleichung sind Kalzium- oder Magnesiumionen des Nierensteins und ein Salz der ADTE. Auf der rechten Seite steht der wasserlösliche Kalziumchelatkomplex, dessen Bildungstendenz groß ist (3,135).

Die praktisch bedeutungsvollsten Lösungen der Arbeitsgruppe SENGBUSCH-TIMMERMANN laufen unter folgenden Bezeichnungen:

P 35= 2,5% Na_3 HEDTA , o,5% Triäthanolamin ; pH = 8,6
P 4o= 5,o% Na_3 HEDTA , 1,o% Triäthanolamin ; pH = 8,6
P 48= 5,o% Na_3 HEDTA , 1,o% Triäthanolamin ; pH = 8,o
P 5o= 5,2% Na_3 HEDTA , o,3% Triäthanolamin ; pH = 8,4
P 43= 7,5% Na_3 HEDTA , 1,o% Triäthanolamin ; pH = 8,5

(3a)

Wesentlich für die Anwendung von Spüllösungen auf EDTA-Basis beim Menschen ist die Verträglichkeit. Toxizitätsprüfungen und die Bestimmung der letalen Dosis bei verschiedenen Tierarten ergab für EDTA eine mittlere Toxizität. Am Menschen wurden Nierenschäden bei täglicher Verabreichung von 14g EDTA bereits nach 16 Tagen beobachtet (3a).

Untersuchungen zur Steinauflösung in vitro wurden von TAUPITZ und LITOS durchgeführt (142). Annähernd gewichtsgleiche Steine bzw. Steinteile wurden 12 Stunden bei 37,5° C mit einer Tropfenzahl von 3o pro Minute bespült. Als Spüllösungen standen EDTA- (pH= 8,45), Zitronensäure- (pH= 2,9) und Gluconsäurelösungen (pH= 2,o5) zur Verfügung. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt:
Bei Kalziumphosphat-, Ammonium-Magnesiumphosphat- und Kalziumkarbonatsteinen betrug die steinauflösende Wirkung der drei Spüllösungen durchschnittlich 3o - 4o%.

Bei Kalziumoxalatsteinen kam es zu einer Gewichtsabnahme im Mittel von 18,5%, wobei nur die ADTE-Lösung wirksam war.
Die Gewichte der Harnsäuresteine konnten durch keines der Lösungsmittel nennenswert beeinfluß werden (142).

Heute gibt es für alle Harnsteinarten -auch für Harnsäuresteine- gut wirksame Spüllösungen, auf die nicht näher eingegangen werden soll.

Die guten Lösungsergebnisse der instrumentellen Chemolitholyse in vitro sind in vivo nur in weit geringerem Maße und über erheblich längere Zeit zu erreichen (21). Außerdem treten häufig Komplikationen auf (Schmerzen, pyelonephritische Schübe, Makrohämaturie u. a.), die zu einem vorzeitigen Abbruch der Spülung zwingen. Diese Behandlungsform der Nierensteine sollte deshalb vorläufig auf Kliniken mit spezieller Erfahrung beschränkt bleiben (3a,16,21).

3) Die orale Anwendung von einfachen Salzen und Salzgemischen bzw. Medikamenten

Wie oben schon mehrfach erwähnt, ist eine pH-Beeinflussung des Urins zur Prophylaxe und Therapie der Harnsteine

von Nutzen. Sowohl zum Ansäuern als auch zum Alkalisieren stehen uns einfache Salze und Salzgemische bzw. Medikamente zur Verfügung, mit denen eine gezielte Verschiebung des Urin-pH möglich ist (36,63).

a) Den Urin ansäuernde Salze und Salzgemische bzw. Medikamente

Das medikamentöse Ansäuern des Urins ist neben der gezielten Infektiontherapie eine wesentliche exogene Therapieform bei Kalziumphosphatsteinen, Magnesium-Ammonium-Phosphat-Steinen und -mit Abstrichen- bei Kalziumoxalatsteinen.

Nach J. UNGER können zur Säuerung des Urins zwei Wege beschritten werden:

1) Die Vermehrung der nierenpflichtigen saueren Stoffe durch eine verstärkte Säureverabreichung.
2) Die Verstärkung der Natriumrückresorption in der Niere durch Beschränkung der Natriumaufnahme in der Nahrung (22,124,149).

Den Einfluß des Natriummangels in der Nahrung auf die physiologische Urinansäuerung im Sinne einer erhöhten Ammoniumausscheidung wurde wiederholt untersucht und bestätigt gefunden. Der erreichbare Säuregrad ist etwa proportional der Intensität des Stimulanten der Natriumreabsorption (124,144).

Die Gabe von nierenpflichtigen saueren Stoffen ist der bei weitem häufiger beschrittene Weg um den Urin anzusäuern (15o,156). Dabei stehen uns folgende Mittel zur Verfügung:

Gluconsäure ($CH_2OH-CH\cdot CH-CH\cdot OH-CH\cdot OH-CH\cdot OH-COOH$)

J. UNGER konnte durch Gluconsäuremedikation (dreimal täglich 5g in Form von Limonade) unterstützt durch natriumarme Diät eine deutliche Säuerung vorher neutraler oder schwach alkalischer Urine erzielen. Unter den Gluconsäuregaben war eine auffällige Abnahme der Phosphatausscheidung zu bemerken. Es dürfte sich dabei um eine an die Gluconsäure gebundene Wirkung handeln (22,149,156). EICHHOLTZ (151) schlägt zur Urinansäuerung mit Gluconsäure tägliche Mengen von 10g bis 20g in 3%iger Lösung vor.

Methionin (CH_2-S-CH_3-CH_2-CH·NH_2-COOH)

Amerikanische Physiologen erreichten eine deutliche Urinansäuerung mit der essentiellen Aminosäure Methionin. Der Effekt ließ sich mit dem von Ammoniumchlorid vergleichen, wenn kein Harnwegsinfekt vorlag. Bei Proteus-Infektionen konnte keine Säuerung erzielt werden (80).

Ammoniumchlorid (NH_4Cl).

Auch bei vorliegenden Harnwegsinfektionen läßt sich der Urin mit Ammoniumchlorid ansäuern. Eine tägliche Gabe von 3g - 6g für die Dauer von 15 Tagen hatte sich bewährt (22,93,156). Der pH-Wert des Urins sollte nicht wesentlich unter 6 gesenkt werden, da es zu verstärkten Kalziumausfällen kommen kann. Ammoniumchlorid sollte aber trotz der guten säuernden Wirkung nicht gegeben werden, da unerwünschte Dehydratationsvorgänge und eine stärkere Ionisierung des Blutkalks bei Mobilisierung des Knochenkalkdepots beobachtet wurde (EICHHOLTZ) (37).

Natriumphosphat (NaH_2PO_4) und Natriumbiphosphat (Na_2HPO_4)

Mit saurem Natriumphosphat in Dosen von 1g vier- bis fünfmal täglich (3) und Natriumbiphosphat in Dosen von

o,5 g dr[illegible]- bis viermal täglich (5o,134) kann der Urin ebenfalls gut angesäuert werden. Eine Gefahr stellen diese Mittel bei Patienten mit latenter Azidose dar. Weitere Nachteile liegen in der begrenzten Wirkung in infiziertem alkalischem Urin und darin, daß sie zu einer Verminderung der Zitratausscheidung führen (22,129).
Neben diesen einfachen Salzen und organischen Säuren wurden Salzgemische bzw. Medikamente entwickelt, die den Urin gut ansäuern und geringe Nebenwirkungen haben.

Ammonium mandelicum

KLIKA (63) empfiehlt als ansäuerndes Medikament Ammonium mandelicum.

Rp.: Ammonium mandelicum 1oo,o
S.: dreimal täglich 2-3g nach dem Essen in einem Glas Wasser nehmen.

Die säuernden Eigenschaften sind gut, doch kann es bei längerer Verabreichung zu gastritischen Beschwerden kommen.

Salzgemisch nach HAMMERSTEN und Salzgemisch nach KOCH

Bei diesen beiden Medikamenten ist der Säuerungseffekt gut, doch lassen sich auch hier bei längerer Anwendung Unverträglichkeiten von Seiten des Magens nicht ausschließen (5o).

Salzgemisch nach HAMMERSTEN:

Rp.: Dicalcium phosphat 175,o
Magnesium oxydat.laev. 4o,o
S.: dreimal täglich ein Esslöffel.

Salzgemisch nach KOCH:

Rp.: Calcium citric. 75,o
Natrium biphosphoric. 6o,o
Magnesium phosphoric. puriss. 165,o

S.: dreimal täglich ein Teelöffel in 1/4 l Milch gelöst.

Gemisch von Puffersubstanzen

Nach BRUMFITT und PERCIFAL (25) kann man durch Gabe von Puffersubstanzen einen bestimmten pH-Wert des Urins einstellen und über längere Zeit konstant halten. Die sauere Harnreaktion läßt sich durch folgende Substanzen und Mischverhältnisse erreichen:

pH	Substanzen	Menge (g pro l)	Mischverhältnis (ml)
5,5	o,2M $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	35,6	43
	o,1M Citric.acid.	21,o1	57

(75)

Ungünstige Nebenwirkungen dieser Medikationsform sind in der Literatur nicht erwähnt.

Hexamethylentetraminpräparate

VAHLENSIECK (151) empfiehlt zur Säuerung des Urins die altbewährten Hexamethylentetraminpräparate wie z.B. Arctuvan^R (Klinge), Buccosperin^R (Reiss) und Uromed^R (MED). Gastrische Beschwerden können auftreten, doch durch parenterale Applikation vermieden werden (151). Die säuernde Wirkung ist relativ gering.

Mixtura solvens

Rp.:	Ammonii chlorati	5,o
	Succi Liquiritae depurati	2,o
	Aquae dest.	ad 2oo,o

Mixtura solvens sollte trotz der guten säuernden Wirkung nicht genommen werden. Durch den Gehalt an Ammoniumchlorid treten unerwünschte Dehydratationsvorgänge auf und eine starke Ionisierung des Blutkalkes bei Mobilisierung des Knochen-Kalk-Depots (22,37,151).

b) Den Urin alkalisierende Salze und Salzgemische bzw. Medikamente

Die wesentlichen Bestandteile der Uratsteine, Harnsäuresteine, Zystinsteine und auch Xanthinsteine sind am besten in alkalischem Milieu löslich. Das Alkalisieren des Urins ist deshalb bei diesen Steinarten als exogene Therapie angebracht. Man will damit die Säurestarre des Urins durchbrechen, was für die Pathogenese vor allem der Harnsäure- und Uratsteine eine große Rolle spielt (9o).

Natrium ($NaHCO_3$)- und Kaliumbikarbonat ($KHCO_3$)

Mit Natrium- und Kaliumbikarbonat läßt sich der Urin leicht alkalisieren. Die Menge, die zur gewünschten Alkalisierung des Urins nötig wäre, stellt jedoch eine zu große Belastung für den Säure-Basen-Haushalt dar. Aus diesem Grund sind die beiden Salze heute nicht mehr gebräuchlich (2). Alkaliphosphate können nicht zum Alkalisieren verwendet werden. Sie bewirken im Gegenteil eine Urinansäuerung (93,151).

Natrium- und Kaliumzitrat

Zum Alkalisieren des Urins können Alkalisalze benützt werden, deren Säuren im Stoffwechsel verbrannt werden. Aus stöchiometrischen Gründen bieten sich die Salze

der Zitronensäure an. Mit Zitraten wurden schon gute Erfolgte erzielt, wobei meistens Natrium- und Kaliumzitrat Verwendung fanden (9o,162).

Natriumtartrat (NaOOC-CH·OH-CH·OH-COONa)

Auch mit dem Natriumsalz der Weinsäure, dem Natriumtartrat, wurden erfolgversprechende Versuche zur Alkalisierung unternommen (47).

Von all diesen einfachen Salzen, die sich zum Alkalisieren des Urins eignen, werden Mengen von 2g bis 8g pro Tag verabreicht. Neben diesen Salzen wurden Salzgemische bzw. Medikamente entwickelt. Sie sind gekennezächnet durch eine gute alkalisierende Wirkung bei nur geringen Nebenwirkungen.

Salzgemisch nach KLIKA

Zwei Salzgemische mit guter alkalisierender Wirkung hat KLIKA (63) zusammengestellt. Die Magenverträglichkeit ist besser als bei den einfachen Salzen.

Rp.: Magnesii citrici
Natrii citrici
Kalii citrici āā 5o,o

S.: dreimal täglich einen Teelöffel auf ein Glas Wasser nach dem Essen zu nehmen (63).

Rp.: Magnesii borocitrici
Natrii citrici
Natrii bicarbonici āā 5o,o

S.: zweimal täglich einen Teelöffel in einem Glas Wasser während dem Essen zu nehmen (63).

Gemische von Puffersubstanzen

Nicht nur im saueren, sondern auch im alkalischen Bereich kann man durch Gabe von Puffersubstanzen einen bestimmen pH-Wert einstellen und über eine längere Zeit konstant halten. Ohne Angabe über Magenverträglichkeit schlagen BRUMFITT und PERCIFAL (25) folgende Substanzen und Mischverhältnisse vor:

pH	Substanzen	Menge (g pro l)	Mischverhältnis (ml)
7,o	o,2M $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	35,6	82,3
	o,1M Citric.acid.	21,o1	17,7
8,o	o,o5M Na-Borat	19,1	55
	o,1M KH_2PO_4	13,62	45

(25)

Die Eisenbergsche Lösung

Das bekannteste und vor einigen Jahren am meisten angewendete Medikament zur Alkalisierung des Urins ist die Eisenbergsche Lösung. Die Zusammensetzung dieses Mittels wurde im Jahre 1955 von EISENBERG, CONNOR und HOWARD (39) angegeben. Die Eisenbergsche Lösung fand rasch eine weite Verbreitung, da die unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Mitteln relativ gering waren (12,66). Das Alkalisieren des Urins erfolgte meistens in folgender Rezeptur (117):

Rp.:

Acid. citric.	4o,o
Natr. citric.	6o,o
Kal. citric.	66,o

Tinct. aurant.		6,0
Sirup. simpl.	ad	600,0

Die Patienten wurden angewiesen mit einer Tagesdosis von 3x1 Esslöffel Lösung zu beginnen. Die Einnahme wurde dann variiert bis ein Urin-pH von über 6,4 erreicht war. Um eine möglichst gleichmäßige Alkalisierung des Harns über den Tag zu erzielen, wurden die Einnahmezeiten genau festgelegt (6,47,117). Bei der Verlaufskontrolle der Patienten haben sich einige Nachteile herausgestellt, die mit der Anwendungsform des Zitratgemisches zusammenhängen. Bei älteren Lösungen wurde ein Wirkungsabfall festgestellt, der zu Dosiserhöhung zwang (117). Es wurden außerdem Flaschen mit Lösungen vorgezeigt, in denen sich Schlieren, Trübungen oder Bodensätze gebildet hatten (12,117). Ein wesentlicher Nachteil der Eisenbergschen Lösung ist der hohe Kohlenhydratgehalt durch die Verwendung großer Sirupmengen als Geschmackskorrigens. Die Harnsäuresteindiathese ist nicht selten mit einem Diabetes mellitus gekoppelt. Die Diabetestherapie wird dann empfindlich durch den Kohlenhydratgehalt der Eisenbergschen Lösung gestört (117).

Lösung nach MÖLLER

Eine Modifikationsform der Eisenbergschen Lösung insbesondere durch Veränderungen der Zuckerlösung erfolgte durch MÖLLER (47). Durch die von ihm angegebenen Veränderungen wurde eine bessere Verträglichkeit erzielt. Der Ersatz von Kaliumzitrat durch $KHCO_3$ bzw. K_2CO_3 steigerte außerdem die Wirksamkeit des Mittels (47).

Lösung nach G.-W. MÖLLER (Rezept für 6000 ml)

1)	Acid. citric. (Substanz)		425,0
	H_2O		500,0
2)	a, $KHCO_3$		610,0
	H_2O		1230,0
	b, K_2CO_3		420,0
	H_2O		1230,0
3)	Acid. citric.		400,0
4)	Natrium citric.		600,0
5)	Saccharum album (Substanz)		2550,0
6)	Tinct. aurantii		60,0
7)	Aquae dest.	ad	6000,0

Die Nebenerscheinungen dieses Medikamentes sind relativ gering (cave Diabetes mellitus). Seine Wirksamkeit wird als sehr gut bezeichnet (47).

Uralyt - U^R (Fa. Madaus, Köln)

Eine weitere Modifikation der Eisenbergschen Lösung basiert auf dem Wunsch nach einer stabilen, kohlenhydratfreien und ausreichend fein dosierbaren Anwendungsform des Zitratgemisches. Es handelt sich bei dieser Modifikationsform des Zitratgemisches um ein mittel- bis grobkörniges Granulat, das in kaltem Wasser vollständig löslich ist. In 100g Granulat sind enthalten:

Kalium citricum siccatum	46,3g
Natrium citricum siccatum	39,0g
Acidum citricum siccatum	14,5g

Das Medikament wurde von der Firma Dr. Madaus und Co. in Köln-Merheim entwickelt und ist unter dem Handelsnamen Uralyt -U^R auf dem Markt (20,117). Uralyt -U^R wird

in der Regel gut vertragen, stört in keinem Fall die Diabetestherapie und ist der Eisenbergschen Lösung und ihren anderen Modifikationsformen in jeder Weise vorzuziehen (2o,9o,117). Das Medikament ist lange haltbar und sehr fein dosierbar. Der angestrebte Urin-pH-Wert wird relativ leicht und schnell erreicht und kann gut konstant gehalten werden. Die durchschnittliche Dosierung von Uralyt-U beträgt viermal einen Meßlöffel täglich (117).

Alle Patienten die mit einem der alkalisierenden Mittel behandelt werden, sollten unter ärztlicher Beobachtung stehen, damit der angestrebte Urin-pH konstantgehalten werden kann. Die beste Kontrolle wird erreicht, wenn man den Patienten dazu anhält, dreimal täglich (morgens, mittags, und abends) mit einem Spezialindikatorpapier den pH-Wert des Urins zu bestimmen. Der günstigste pH-Bereich für die Therapie und Prophylaxe der organischen Steine liegt zwischen pH=6,4 und pH=7,o. In stärker alkalischen Bereichen besteht die Gefahr, daß sich phosphathaltige Konkremente bilden (65,117).

Das Alkalisieren des Urins -verbunden mit erhöhter Flüssigkeitszufuhr und purinarmer Diät- als exogene Therapie und Prophylaxe vor allem bei Urat- und Harnsäuresteinen hat sich in den letzten Jahren immer mehr bewährt. KOLLWITZ (65) berichtet über Ergebnisse bei 8o Patienten mit Harnsäuresteinen, die konservativ nach folgendem Therapieschema behandelt wurden:

1) Orale Alkalisierung
   a) Eisenbergsche Lösung (mittlere Tagesdosis dreimal einen Eßlöffel)
   b) Uralyt-U (mittlere Tagesdosis viermal einen Meßlöffel)

2) Harn-pH-Kontrolle dreimal täglich mit Indikatorpapier Merck pH-Bereich 5,4 - 7,o

3) 2 Liter täglich trinken

4) Purinreiche Nahrungsmittel meiden (Innereien, Anchovis, Sardinen)

(65)

Es wurde darauf geachtet, daß die Vorschriften genau eingehalten wurden.

Resultate der Behandlung von Harnsäuresteinträgern mit oraler Alkalisierung (8o Patienten)

Indikation	Anzahl der Patienten	mit Erfolg	Mißerfolg	Behandlung vom Patienten abgebrochen	noch zu kurze Behandlung
Steinauflösung	33	18 (5)	2	4	4
Verstopfungsniere (zusätzlich zur retrograden Sondierung)	11	7	1	1	2
Rezidivprophylaxe	36	21	-	8	7

(65)

Die hohe Erfolgsquote zeigt eindeutig die große Bedeutung des Urin-pH für die konservative exogene Therapie bei Harnsäuresteinträgern. Die erzielten Ergebnisse sind vielversprechend.

c) Medikamente mit spezifischer Stoffwechselwirkung

Um dem heutigen Stand der konservativ- exogenen Therapie der Urolithiasis gerecht zu werden, sollen abschließend spezifisch wirksame Medikamente erwähnt werden, die keinen Einfluß auf den Urin-pH besitzen.

Allopurinol

Aus der Therapie der Gicht ist das Allopurinol (Zyloric^{R}) bekannt. Seine Anwendung bei hyperuricämischen und hyperuricurischen Harnsäuresteinbildnern scheint vielversprechend zu sein. In Kombination mit der Urinalkalisierung, Diät und Trinkkuren könnte das Medikament den Modellfall einer umfassenden Steinbehandlung zumindest bei dieser Gruppe darstellen (14o). Allopurinol ist eine dem Hypoxanthin isomere Verbindung. Es hemmt die Oxydation von Xanthin und Hypoxanthin durch die Xanthinoxydase und verringert damit die Harnsäurebildung. Ein Teil des Allopurinol wird dabei zu Alloxanthin oxydiert, welches die Xanthinoxydase noch stärker hemmt. Entsprechend diesem Wirkungsmechanismus kommt es unter der Einwirkung von Allopurinol zu einer Senkung des Harnsäurespiegels im Plasma sowie zu einer Verringerung der Harnsäureausscheidung im Urin (163).

Welche Bedeutung der Ausscheidung von Hypoxanthin und Xanthin unter Allopurinol zukommt, ist noch nicht vollständig geklärt. Für die gesamte renale Purinausscheidung ist es ein Gewinn, daß sich die Endprodukte des Purinstoffwechsels auf Harnsäure, Hypoxanthin und Xanthin verteilen. Außerdem ist Xanthin in Wasser mehr als dreimal, Hypoxanthin nahezu 3omal löslicher als die Harnsäure (163).

Die Standarddosierung der Allopurinolbehandlung beträgt 4oo mg/die, in vier Dosen gleichmäßig über den Tag verteilt. Der Erfolg der Behandlung wird am Plasmaspiegel oder an der Harnsäureausscheidung gemessen. Eine Senkung des Plasmaspiegels auf unter 4,5 mg% bzw. eine Verringerung der Harnsäureausscheidung auf die Hälfte des Ausgangswertes sollte angestrebt werden (163).

D-Penicillamin

Parallelen bestehen bezüglich der Behandlung der Zystinsteindiathese mit D- Penicillamin. Die Voraussetzung zur Bildung von Zystinsteinen ist die Zystinurie. Sie ist rezessiv erblich und beruht auf dem Unvermögen Zystin und andere Aminosäuren rückzuresorbieren (14o). Die Diagnostik der Hyperzystinurie (o,4g/die) kann semiquantitativ mit Cystinognost ^{R} (Fa. Heyl und Co., Berlin) erfolgen. Die Cystinbestimmung im Harn ist Voraussetzung der Therapie mit D- Penicillamin (67).

D- Penicillamin ist eine schwefelhaltige Aminosäure mit asymmetrischem C- Atom. Sie entsteht durch Hydrolyse des Penicillins und wird wegen ihrer Chelatbildung mit Kupfer und Blei bei der Wilsonschen Krankheit und bei Bleivergiftungen angewandt. Ihre Anwendung bei der Zystinurie beruht auf ihrer Sulfhydrylaktivität. Dabei wird das schwer lösliche Zystin in eine 5o-5oo mal löslichere Penicillamin- Cystein-Disulfid Verbindung umgewandelt. Cystein wird durch die Bindung an D- Penicillamin auch nicht im Tubulus rückresorbiert (67,14o).

Durch orale Gabe von D- Penicillamin ist es möglich, die Zystinkonzentration im Harn auf Werte von unter

15o mg/l zu senken. Diese Zystinmenge ist bei normalen pH-Werten gut löslich. Als Initialdosis werden im allgemeinen 1,8g D-Penicillamin empfohlen (3mal 2 Tabletten Metalcaptase^{R} zu 3oo mg). Später kann die Dosis meist auf o,9 - 1,2 g reduziert werden. Die Hauptdosis sollte wegen der höheren Konzentration und Azidität des Nachtharns abends genommen werden. Die erforderliche Dosis ist jedoch individuell verschieden. Die Therapie mit D- Penicillamin erfordert deshalb die regelmäßige Kontrolle der Zystinausscheidung im Harn (67). Nebenwirkungen werden als gering und vorübergehend angegeben (67).

Zusammenfassung

Die angeführten Salze und Medikamente sind die weitaus günstigsten Substanzen um den aktuellen Säuregrad des Urins gezielt zu verändern. Das Alkalisieren und Ansäuern des Urins gelingt mit relativ kleinen Dosen. Die eventuell auftretenden Nebenwirkungen lassen sich im Allgemeinen gut beherrschen.

Zusammenfassung des II. Teiles

Es wurde der Einfluß von Kostformen, Mineralwässern, Salzen und Medikamenten auf den Urin-pH untersucht.

Eine Verschiebung des aktuellen Säuregrades des Urins läßt sich sehr schwer und nur über kurze Zeiträume durch bestimmte Kostformen erreichen.

Die Nahrung hat in erster Linie die Aufgabe, den Körper mit allen notwendigen Bau- und Betriebsstoffen zu versorgen. Daneben kann eine gezielte Diät die Kristallisationsbereitschaft im Harn herabsetzen. Dieses Ziel erreicht man am besten mit einer flüssigkeitsreichen gemischten Grundkost, die bei den einzelnen Steinarten modifiziert und ergänzt wird. Auf diätetische Weise allein sollte kein Einfluß auf den Urin-pH genommen werden.

Trinkkuren mit Mineralwässern stellen eine einfache und natürliche Therapieform dar, den Urin-pH für kürzere Zeiträume gezielt zu verändern. Außerdem setzen sie als Folge der vermehrten Flüssigkeitszufuhr die Kristallisationsbereitschaft des Urins herab. Den Trinkkuren mißt man heute viel zu wenig Bedeutung bei, obwohl sie die älteste Therapieform bei Steinleiden sind.

Salze und Medikamente sind die weitaus günstigsten Substanzen den Urin-pH gezielt zu verändern. Gegenüber der Kostform und den Mineralwässern sind sie in der Lage einen angestrebten pH-Bereich über längere Zeit ohne wesentliche Nebenwirkungen aufrecht zu erhalten. Von Vorteil ist die gute Wirksamkeit bei geringer Dosierung. Nebenwirkungen wie Unverträglichkeit im Magen-Darm-Trakt und Oberlastung des Säure-Basen-Haushaltes sind relativ selten. Alkalisierende bzw. ansäuernde Medikamente sind -unterstützt durch geeignete Diäten und Mineralwässer- für die exogene Therapie der Urolithiasis von Bedeutung.

Gesamtzusammenfassung

I. Teil

1) Im ersten Teil der Arbeit war die Aufgabe gestellt, eine kurze Darstellung der Physiologie der Harnbereitung zu geben. Besondere Beachtung finden die Mechanismen, denen sich die Nieren zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushaltes bedienen.

2) Im Glomerulum wird das praktisch eiweißfreie Ultrafiltrat abgepreßt. Dieses Ultrafiltrat, der sogenannte Primärharn, wird durch die Tubuluszellen mit Hilfe von Reabsorptions- und Sekretionsprozessen verändert. Substanzen werden dabei aktiv transportiert oder durchwandern passiv die Tubuluszellen.

3) Die wesentlichen Leistungen der Nieren zur Aufrechterhaltung der Isotonie, Isoionie und Isohydrie des Organismus sind:

a) das Ausscheiden von Metaboliten, die vom Stoffwechsel nicht mehr verwertet werden können.

b) die Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes durch Herauf- oder Herabsetzen der Ausscheidung von Wasser, Ionen und Nichtelektrolyten.

c) die Regulation der Wasserstoffionenkonzentration.

4) Zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushaltes bedienen sich die Nieren folgender Vorgänge:

a) Es werden an Puffer gebundene Wasserstoffionen ausgeschieden, die als titrierbare Acidität im Urin meßbar sind.

b) Etwa die Hälfte der täglich eliminierten Wasserstoffionen wird von der Niere als titrierbare Acidität abgegeben, der Rest gelangt als Ammoniumionen zur Ausscheidung, wobei jedes Ammoniumion einem Wasserstoffion entspricht.

c) Die Nieren scheiden sowohl saueren als auch alkalischen Urin aus. Die pH-Konzentrationen des Urins schwanken dabei zwischen pH = 4,6 (extreme Wasserstoffioneneliminierung) und pH = 8,2 (teilweise Eliminierung von Bikarbonat), wobei der Durchschnittswert im leicht saueren Bereich von pH = 6,o liegt.

II. Teil

1) Im zweiten Teil der Arbeit wurden Möglichkeiten der exogenen therapeutischen Beeinflussung des Urin-pH erörtert. Dabei wurden die Einflüsse von Diäten, Mineralwässern, Salzen und Medikamenten auf den aktuellen Säuregrad des Urins untersucht.

2) Die Löslichkeit der steinbildenden Substanzen ist vom Urin-pH abhängig. Jede Harnsteinart hat bei einem für sie spezifischen pH-Bereich ihr Bildungsoptimum. Exogen-therapeutische Maßnahmen mit Einfluß auf den Urin-pH haben zum Ziel, pH-Bereiche größter Löslichkeit einer steinbildenden Substanz zu erreichen.

3) Eine Verschiebung des aktuellen Säuregrades des Urins läßt sich mit Diäten sehr schwer und nur über kurze Zeiträume erreichen. Eine bestimmte Ernährungsform kann die Kristallisationsbereitschaft des Urins

herabsetzen. Die Hauptaufgabe der Nahrung besteht darin, dem Organismus alle notwendigen Bau- und Betriebsstoffe zuzuführen. Diesen Aufgaben wird eine gemischte, flüssigkeitsreiche Grundkost gerecht, die bei den einzelnen Steinarten modifiziert und ergänzt werden kann. Das Alkalisieren und Ansäuern des Urins sollte nicht allein auf diätetische Weise durchgeführt werden.

4) Die Durchführung von Trinkkuren mit Mineralwässern ist als Prophylaxe und Therapie bei Harnsteinen geeignet. Mineralwässer sind allein nicht in der Lage den Urin-pH über längere Zeit zu verändern. Als ergänzende Therapieform neben der medikamentösen pH-Verschiebung mißt man den Trinkkuren heute viel zu wenig Bedeutung bei. Eine exakte röntgenologische und steinanalytische Abklärung ist unerläßlich, um den Kranken vor therapeutischen Schäden zu bewahren.

5) Mit den angeführten Salzen und Medikamenten stehen eine Reihe von Substanzen zur Verfügung, mit denen eine gezielte Verschiebung des Urin-pH relativ einfach und gefahrlos durchgeführt werden kann. Das Alkalisieren und Ansäuern des Urins gelingt mit kleinen Dosen über lange Zeiträume. Eventuell auftretende Nebenwirkungen -hauptsächlich Unverträglichkeit im Magen-Darm-Trakt und übermäßige Belastung des Säure-Basen-Haushaltes- lassen sich im Allgemeinen therapeutisch gut beherrschen.

6) Die gezielte Verschiebung des aktuellen Säuregrades des Urins bei Harnsteinkranken dürfte in Zukunft mehr an Bedeutung gewinnen. Das Alkalisieren oder

Ansäuern des Urins führt man am besten medikamentös durch. Geeignete Kostformen und Mineralwässer können die Wirksamkeit der Medikamente wesentlich unterstützen.

Literaturverzeichnis

1.) ALFERMANN, F. : Münch.Med.Wschr. 1o1, 281 (1959)

2.) ALKEN, C.E.,G.HERRMANN und B.WEBER : Z.Urol. 5o, 432 (1957)

3.) ALKEN, C.E. : Klin.Med. 18, 23o (1963)

3a) ALKEN, C.E. und A. TAUPITZ : Almanach f.ärztl.Fortb. 1964/65, 295

4.) AMELUNG, W. und A. EVERS : Hdb. der Bäder- und Klimaheilkunde, Friedrich-Karl Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1962

5.) ASTRUP, P. : Klin.Wschr. 35, 749 (1957)

6.) ATSMON, A., A.de VRIES, J.LAZEBUIK and H. SALINGER : Amer.J.Med. 27, 167 (1959)

7.) ATSMON, A, M. FRANK, J.LAZEBUIK, S.KOCHWA and A.de VRIES : J.Urol. (Baltimore) 84, 167 (196o)

8.) BACHER,K.R. : Med.Klin. 51, 266 (1956)

9.) BAERTL, J.M., S.M. SAUCETTA, G.J.GABUZDA : J. clin.Invest. 42 , 696 (1963)

1o.) BENSLEY, R.R. and R.D. BENSLEY : Anat. Rec. 46, 147 (193o)

11.) BERLINER, R.W., T.J. KENNEDY jr., J.ORLOFF : Amer.J.Med. 11, 274 (1951)

12.) BIBUS, B. : Urol.int. 14, 28 (1962)

13.) BICKEL,A. : Arch. Bäderkunde (1928), 6o5

14.) BLAND, J.H. : Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Georg-Thieme-Verlag (Stuttgart, 1959)

15.) BOEMINGHAUS, H. : Medizinische 32, 569 (1953)

16.) BOEMINGHAUS, H. und D. ZOEDLER : Urol. int. 18, 89)1964)

17.) BOSHAMER,K. : Therapiewoche 9, 7.325 (1959

18.) BOSHAMER,K. : Z.Urol. 52, 3 (1959)

19.) BOSHAMER, K. : Med.Klin. 54, 343 (1959)

2o.) BRINKMANN, W. : Medizinische 36, 13oo (1957)

21.) BROSIG, W. und A.-A. KOLLWITZ : Dtsch.med. Wschr. 91, 1o19 (1966)

22.) BROSIG, W. und A.-A. KOLLWITZ : Urologe 1, 223 (1962)

23.) BROZINSKI,M., R.v. SENGBUSCH und A.TIMMERMANN : Urol.int. 1o, 3o7 (196o)

24.) BROZINSKI, M., W.KNOTHE, R.v.SENGBUSCH und A. TIMMERMANN : Dtsch.med.Wschr. 86, 255 (1961, 1)

25.) BRUMFITT, W. and A. PERCIFAL : Lancet 1 , 186 (1962)

26.) BUDDENBROCK, W. von : Vergleichende Physiologie; Bd. 3: Ernährung, Wasserhaushalt, Mineralhaushalt der Tiere (Basel, 1956)

27.) BUTT, A.J. : Treatment of urinary lithiasis (Springfield: Charles Thomas Publ., 196o)

28.) CADE, R., R.J. SHALHOUB und K.HIERHOLZER : Amer.J.Physiol. 2oo, 881 (1961)

29.) CLAPP, J.R., J.F. WATSON and R.W. BERLINER: Amer.J.Physiol. 2o5, 693 (1963)

3o.) CHUTE, R. : Med.Clin. N.Amer. 42, 1427 (1958)

31.) CORDONNIER, J.J. and B.S. TALBOT : J.Urol. (Baltimore) 6o, 316 (1948)

32.) CZECH, A. : Z.Urol. 32, 328 (1938)

33.) DARMAN, P.J., W.F. SULLIVAN, R.F. PITTS : J.clin.Invest. 33, 82 (1953)

34.) DAVENPORT, H.W. and A.E. WILHELMI : Proc.Soc.exp.Biol. (New York) 48, 53 (1941)

35.) DULCE, H.-J. : Ärztl.Wschr. 11, 445 (1956)

36.) DULCE, H.-J. : Urologe 1, 233 (1962)

37.) EICHHOLTZ, : zitiert nach VAHLENSIECK, W.

38.) ELKINTON, J.R. and T.S. DANOWSKI : The Body Fluids, Basic physiology and practical therapeutics (1955)

39.) EISENBERG, H., T.B. CONNOR and J.E.A. HOWARD : J.clin.Endocr. 15, 5o3 (1955)

4o.) FRIEDBERG, CH.K. : Heart, Kidney and Electrolytes, Grune and Statton (New York, 1962)

41.) GAMBLE, J.L. : Chemical Anatomy, Physiology and Pathologie of Extracellular Fluid (Cambridge, 1960)

42.) GAMBLE, J.L. jr. : Bull. Johns. Hopk. Hosp. 105 247 (1960)

43.) GERSHOFF, S.N. and F.F. FARAGALLA : Amer.J.Med. 27, 72 (1959)

44.) GOTTSCHALK, C.W., W.E. LASSITER and M. MYLLE : Amer.J.Physiol. 198, 581 (1960)

45.) HALLWACHS, O. und K. PABST : MÜnch.Med.Wschr. 105, 1842 (1963)

46.) HAYMAN, J.M. jr., N.P. SHUMWAY, P. DÜMKE and M. MILLER : J.clin. Invest. 18 , 195 (1959)

47.) HEISE, G.W. und G.W. MOLLER : Urologe 5 , 171 (1966)

48.) HENDERSON, J.L. and W.W. PALMER : J.biol.Chem. 17, 305 (1914)

49.) HERKEL, W. und K. KOCH: Dtsch.Arch.klin.Med. 178, 511 (1936)

50.) HEUSSER, H. : Z.Urol. 48, 529 (1955)

51.) HEUSSER, H. : Praxis, 1062 und 1087 (1955)

52.) HEUSSER, H. : Dtsch.med.Wschr. 83, 945 (1958)

53.) HIGGINS, C.C. : J.Urol. (Baltimore) 62, 409 (1949)

54.) HUBER, R. : Proc.Soc.exp.Biol. (New York) 49, 87 (1942)

55.) HUBER, G.C. : The forme and structure of the mammalian renal tubule
Chapter I in: The Kidney in Health and Desease, Berglund et al.
Lea and Febiger (Philadelphia 1935)

56.) KALLISTRATOS, G.,R.v. SENGBUSCH und A. TIMMERMANN : Münch.Med.Wschr. 1o5, 672 (1963)

57.) KARCHER, G. : Med. Welt 8, 373 (1964)

58.) KAUFMANN, W., H.NIETH und J.G. SCHLOTTER : Pflug.Arch.ges.Physiol. 272, 31 (196o)

59.) KELLER-STOPPANY : Ann.Schweiz.Ges.Balneol. 18, 9o (1923)

6o.) KELLER-STOPPANY : Schweiz.Med.Wschr., 362 (1929)

61.) KEUTEL, H.J. : Wien.Med.Wschr. 112, 32 (1962)

62.) KEYSER, C.D. : J.Amer.med.Ass. 1o4, 1299 (1935)

63.) KLIKA, M. : Münch.Med.Wschr. 1o2, 1488 (196o)

64.) KOLLWITZ, A.-A. : Urologe 3, 197 (1964)

65.) KOLLWITZ, A.-A. : Dtsch.Med.Wschr. 91, 1257 (1966)

66.) KOLLWITZ, A.-A. : Z.ärztl.Fortbild. 54, 41o (1965)

67.) KOLLWITZ, A.-A. und H. KLUDAS : Urologe Z, 61 (1958)

68.) KROCK, F. : Klin.Wschr. 36, 945 (1958)

69.) KONRAD, J. : Trinkkur mit natürlichen Mineralwässern. Deutscher Bäderverband (Bonn 1958)

70.) LANG, K. und R. SCHOEN: Die Ernährung, Springer-Verlag (Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952)

71.) LASCH, F., W. MENTE und G. SCHNEIDER : Wien.klin.Wschr. 915 (1959)

72.) LONG, H. and N.L. PYRAH : Brit.J-Urol. 11, 216 (1939)

73.) MAC NIDER, W.de B. : Exper.Biol.and Med. 55, 226 (1944)

74.) MADISON, L.L. and D.W. SELDIN : J.clin. Invest. 37, 1619 (1958)

75.) MARIOTT, H.L. : Water and salt deplection Ch.C.Thomas (Springfield 1950)

76.) MATOUSCHEK, E. : Z.Urol. 56, 25 (1963)

77.) MAYER, E., L.A. OTTO-LENGH : Anat.Rec. 99, 477 (1947)

78.) Mc CALLUM, R.A. : Am.J.Anat. 65, 69 (1939)

79.) MENAKER, W. : Amer.J.Physiol. 154, 174 (1948)

80.) MILLER, G.H.jr., J.D. MOORE, T.K. Mc CLANE and E.W. SAPP : J.Urol. (Baltimore) 87, 988 (1962)

81.) MILNE, M.D., B.H. SCRIBNER and M.A. CRAWFORD : Amer.J.Med. 24, 709 (1958)

82.) MOHR, L. und H. SALOMON : Dtsch.Arch.klin.Med. 70, 486 (1901)

83.) MONTGOMERY, H. : Amer.J.Physiol. 118, 144 (1937)

84.) MOORE, C.A. and G.E. BUNCE : Invest.Urol. 2, 7 (1964/65)

85.) NASH, T.B. and S.R. BENEDICT : J.biol.Chem. 48, 463 (1921)

86.) NIEDECK, B., v. SENGBUSCH, R., A. TIMMERMANN : Urol.int. 7, 309 (1958)

87.) NIETH, H.W., W. GEROK : 3.Symp.Ges.Nephrologie, 1964 s. 1957 (Bern, 1965)

88.) NUTBOURNE, D.M. : Clin.Sci. 20, 263 (1961)

89.) OESTBERG, O. : Skand.Arch.Physiol. 62, 81 (1931)

90.) ORZECHOWSKI, G. : Medizin und Ernährung Jg. 6/ 1965, Heft 11, S. 277

91.) OWEN, E.E. and R.R. ROBINSON : J.clin.Invest. 42, 263 (1963)

92.) PA..F, K., W. GERC. und P. BAUM : Dtsch.med.Wschr. 91, 600 (1966)

93.) PAULI, H.G. : Schweiz.Med.Wschr. 94, 188 (1964)

94.) PETERS, J.P. and D.D. van Slyke : Quantitative clinical Chemistry: Vol I Interpretations (Baltimore, 1932)

95.) PITTS, R.F. : Fed.Proc. 7, 418 (1948)

96.) PITTS, R.F. : Klin.Wschr. 33, 365 (1955)

97.) PITTS, R.F. : Amer.J.Med. 24, 748 (1958)

98.) PITTS, R.F. : "Diuresis and Diuretics" (Internat. CIBA-Symposium) S.143F Springer-Verlag (Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959)

99.) PITTS, R.F. and R.S. ALEXANDER : Amer.J.Physiol 144, 239 (1945)

100.) PITTS, R.F. and W.D. LOTSPEICH : Amer.J.Physiol 147, 481 (1946)

101.) PITTS, R.F., R.S. GURD, R.H. KESSLER and K. HIERHOLZER : Amer.J.Physiol 194, 125 (1958)

102.) PITTS, R.F., J. de HAAS and J. KLEIN : Amer.J.Physiol 204, 187 (1963)

103.) PLATT, R. : Brit.Med.J. 1313, 1372 (1952)

104.) PRIEN, E.L. : J.Urol. 73, 627 (1955)

1o5.) PRIEN, E.L. and C. TRONDEL : J.Urol. (Baltimore) 61, 821 (1949)

1o6.) RECTOR, F.C.jr., D.W. SELDIN, A.D. ROBERTS and J.S. SMITH : J.clin.Invest. 39, 17o6 (196o)

1o7.) RECTOR, F.C.jr., and N.W. CARTER : Proc.soc.exp.biol. 112, 466 (1963)

1o8.) REICHEL, H. und U. MIELKE : Medizinische 31, 1432 (1952)

1o9.) RELMAN, A.S., B.E. EPSTEIN and W.B. SCHWARTZ : J.clin.Invest. 32, 972 (1953)

11o.) REUBI, F. : Nierenkrankheiten, Medizinischer Verlag Hans Huber (Bern und Stuttgart 196o)

111.) ROBERTS, C.E. : Klin.Wschr. 35, 997 (1957)

112.) ROBINSON, J.R. : Reflections on renal functions (Oxford, 1954)

113.) RÖSE, R. : Z.Balneol. 6, 41 (191o)

114.) RYBERG, C. : Acta physiol. scand. 15, 114 (1948)

115.) SARTORIUS, O.W., J.C. ROMMELT and R.F. PITTS: J.clin.Invest. 28, 423 (1949)

116.) SCHIESS, W.A., J.A. AYER, W.D. LOTSPEICH and R.F. PITTS : J.clin.Invest. 27, 57 (1948)

117.) SCHMIDT, A.W. und H. PLANZ : Urologe 4, 156 (1965)

118.) SCHNEIDER, E. : Med.Klin. 32, 1089 (1937)

119.) SCHNEIDER, H.J. und D. WURCHE : Münch.Med.Wschr. 105, 2017 (1963)

120.) SCHNELLE, K.W. : Arch.phys.Ther. (Lpz.) 368 (1953)

121.) SCHWAB, M. : Thoraxchirurgie 6, 337 (1959)

122.) SCHWAB, M. und K. KOHNS : Die Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels (Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959)

123.) SCHWARTZ, W.B., A. FALBRIAD and A.S. RELMAN : J.clin.Invest. 37, 744 (1958)

124.) SCHWARTZ, W.B., R.L. JENSON and A.S. RELMAN: J.clin.Invest. 34, 673 (1955)

125.) SCHWARZ, W.B., A. FALBRIAD and G. LEMIEUX : J.clin.Invest. 38, 939 (1959)

126.) SHALHOUB, R.W., W.WEBER, S. GLOBMAN, M. CANESSA-FISCHER, J. KLEIN, J.DE HAAS and R.F. PITTS : Amer.J.Physiol. 204, 181 (1963)

127.) SMITH, H.W. : The Physiology of the Kidney (New York, 1937)

128.) SMITH, H.W. : The Kidney; Structure and Function in Health and Disease (New York, 1951)

129.) SHAPPER, J. and E. BECKMAN in : Dutt, A.J.: Treatment of urinary lithiasis, S. 27o ff (Springfield, Thomas, 196o)

13o.) STAEHLER, W. : Med. Welt (Stuttg.), 1129 (1951)

131.) STEFFENS, G. : Balneologie 513 (1938)

132.) STRANSKY, E. : Arch.exp.Pathol.Pharmakol. 176, 4 (1934)

133.) SUBY, H. and F. ALBRIGHT : New Engl.J.Med. 228, 81 (1953)

134.) SUBY, H.J. : J.Urol. (Baltimore) 68, 96 (1952)

135.) SOCKER, J. : Urologe, 1, 2o5 (1962)

136.) SOCKER, J. : Urologe, 2, 229 (1963)

137.) SULLIVAN, L.P. and M. Mc VAUGH : Amer.J.Physiol., 2o4, 1o77 (1963)

138.) TAGGART, J.V. : Amer.J.Med. 24, 774 (1958)

139.) TAUPITZ, A. : Münch.Med.Wschr. 1o4, 1883 (1962)

14o.) TAUPITZ, A. : Internist.Praxis, 9, 218 - 223 (1969)

141.) TAUPITZ, E. und R. SCHWEISFURTH : Klin.Wschr. 39, 1256 (1961)

142.) TAUPITZ, E. und M. LITOS : Klin.Wschr. 40, 594/1127 (1962)

143.) TIMMERMANN, A. : Verh.Ber.Dtsch.Ges.Urol. 1963 (Berlin-Heidelberg-New York, 1965)

144.) TIMMERMANN, A. : Urologe 2, 243 (1963)

145.) TRANTOW, W. : Fortschr.Med. 73, 5 (1955)

146.) UBELHOR, R. : Wien.Med.Wschr. 107, 699 (1957)

147.) ULLRICH, K.J., F.W. EIGLER und G.PEHLING : Pflügers Arch.ges.Physiol. 267, 491 (1958)

148.) ULLRICH, K.J. : Ergebn.Physiol. 50, 438 (1959)

149.) UNGER, J. : Med.Diss.Frankfurt 1958

150.) UNGER, V. : Z.Urol. 51, 69 (1958)

151.) VAHLENSIECK, W. : Ärztl.Wschr. 14, 228 (1959)

152.) VAN SLYKE, D.D., R.A. PHILLIPS, P.B. HAMILTON, R.M. ARCHIBALD, P.H. FUTCHER and A. HILLER : J.biol.Chem. 150, 481 (1943)

153.) VOLHARD, F. : Stanford M.Bull. 6, 13 (1948)

154.) VERMEULEN, C.W., E.S. LYON and G.H. MILLER : J. Urol. (Baltimore) 79, 596 (1958)

155.) VERMEULEN, C.W., E.S. LYON, W.B. GILL and W.H. CHAPMAN : J. Urol. (Baltimore) 82, 249 (1959)

156.) VERMEULEN, C.W., H.D. RAGINS, W.J. GROVE and R. GOETZ : J. Urol. 66, 1 (1951)

157.) WALKER, A.M., C.L. HUDSON, T. FINDLEY jr. and A.N. RICHARDS : Amer. J. Physiol. 118, 121 (1937)

158.) WEARN, T.J. and A.N. RICHARDS : Amer.J.Physiol. 71, 209 (1924)

159.) WEISS, H.B. and J.B. LONGLEY : Amer.J.Physiol. 198, 223 (1960)

160.) WHITE, H.L. and F.O. SCHMITT : Amer.J.Physiol. 76, 483 (1926)

161.) WILMER, H.A. : Anat.Rec. 80, 507 (1941)

162.) WILANSKY, D.L. and C. SCHNEIDERMAN : New.Engl.J.Med. 257, 399 (1957)

163.) ZÖLLNER, N. : Urologe 7, 46 (1968)

164.) ZURKENDÖRFER, W. und W.ZURKENDÖRFER : Z.phys.Ther. 39, 214 (1930)

An dieser Stelle ist es mir eine besondere Ehre, Herrn Chefarzt Professor Dr. med. A. Taupitz für die Oberlassung des Themas und das mir entgegengebrachte Verständnis meinen Dank abzustatten.

Ebenso bin ich Frau Dr. Dr. E. Taupitz für die freundliche Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 7. August 1942 wurde ich, Gerhard Ludwig Wacker, als Sohn des technischen Angestellten Richard Wacker und seiner Ehefrau Lydia Wacker geb. Schalber in Kaiserslautern geboren.

Im Jahre 1948 erfolgte meine Einschulung in Kaiserslautern. Ich besuchte nach der fünfjährigen Volksschule von 1953 bis 1962 das Hohenstaufengymnasium Kaiserslautern um an dieser Schule mein Abitur abzulegen.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Medizinstudium. Hier bestand ich im Mai 1963 die naturwisschenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung. Für das zweite klinische Semester ging ich an die Ruprecht-Karl-Universität in Heidelberg, danach an die Universität des Saarlandes, wo ich im Dezember 1967 die ärztliche Prüfung bestand.

Im Januar 1968 begann ich mit meiner zweijährigen Medizinalassistentenzeit im Städt. Krankenhaus Kaiserslautern. Vom 15.1.68 bis 31.7.68 arbeitete ich an der Urologischen Klinik (Chefarzt: Prof.Dr.Taupitz), vom 1.8.68 bis 3o.11.68 an der Frauenklinik (Chefarzt: Dr. Kennel). An der Medizinischen Klinik (Chefarzt: Prof.Dr.Hartert) verbrachte ich die Zeit vom 1.12.68 bis 31.5.69 und vom 1.8.69 bis 15.1.7o.

Vom 1.6.69 bis 31.7.69 absolvierte ich meine Ausbildung an der Chirurgischen Klinik (Chefarzt: Prof.Dr.von Nida).

Am 15.1.7o begann meine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses Kaiserslautern (Chefarzt: Prof.Dr.Hartert).

Zur Zeit befinde ich mich im zweiten Jahr meiner Facharztausbildung.

Kaiserslautern, den 15. 12. 1971